**TENDÊNCIA TEMPORAL DA MORTALIDADE
POR MELANOMA CUTÂNEO NO ESTADO DE
SÃO PAULO, 1979-1998**

SONIA REGINA PEREIRA DE SOUZA

Tese de Doutorado apresentada ao Departamento de
Saúde Ambiental da Faculdade de Saúde Pública da
Universidade de São Paulo para obtenção do Grau de
Doutor.

Área de concentração: Saúde Ambiental

**ORIENTADORA: PROF^a. TITULAR FRIDA MARINA
FISCHER**

São Paulo

2001

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, por processos fotocopiadores.

Assinatura:

Data:

À minha mãe Albina,
grande exemplo de amor e generosidade,
e às minhas irmãs Tânia e Selma,
as melhores amigas que alguém poderia ter

AGRADECIMENTOS

Orientar não é apenas passar conhecimento e experiência, é ser guia a direcionar e canalizar a criatividade que flui solta e desordenada, é dar senso de urgência e praticidade para concretizar o sonho, é frear o ímpeto algumas vezes, e valorizar a criação em outras tantas. Foi tudo isso o que tive em abundância e as palavras são poucas para agradecer o muito que recebi da Profa Titular Frida Marina Fischer, sem a sua orientação talvez este fosse mais um sonho a se perder no caminho.

Mas muitos outros também contribuíram para que se tornasse concreto o que era idealizado. E ao longo dessa empreitada fui sendo transformada, lapidada por muitos que comigo compartilharam suas experiências, dividiram o seu conhecimento.

Ao Dr. Antônio Pedro Mirra, Coordenador do Registro de Câncer de São Paulo, pela grata oportunidade de ali fazer o meu estágio e aprender tanto sobre câncer e bancos de dados de Registro de Câncer. Tudo que aprendi neste período foi-me útil para este estudo. Sem a sua valiosa colaboração, me disponibilizando todos os dados armazenados no Registro de Câncer este projeto não teria se concretizado.

Ao Prof. Dr. Victor Wünsch Filho, por seus aconselhamentos sempre oportunos e valiosos, quando tudo ainda estava confuso e sem forma, e este trabalho que ora concluo parecia-me impossível. Ajudou-me a compreender o valor deste tipo de estudo, e que aquilo que às vezes parece impossível, é viável desde que se tenha a mais completa dedicação à sua realização.

À Prof. Dr.a Maria do Rosário Dias de Oliveira LaTorre, por ter-me enriquecido com suas sugestões, proporcionando as ferramentas para tratamento dos dados e deles poder extrair o máximo de informação.

Ao Prof. Titular José Maria Pacheco de Souza por toda sua paciência em me ajudar a entender os métodos estatísticos que a princípio me pareciam incompreensíveis, e a perceber que às vezes o que parece pouco é o bastante, e que nem sempre a qualidade reside naquilo que aparenta ser mais complexo.

Há tantos outros a agradecer, mas ao relacioná-los correria o risco de esquecer nomes, parecendo menor a contribuição dos que não tenham sido lembrados. Mas fica o meu agradecimento a todos que tanto me deram e ainda que permanecendo anônimos estão em mim presentes, naquilo que ajudaram a transformar, sendo minha criação testemunho de suas contribuições.

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior),
pela bolsa de estudo concedida.

RESUMO

Souza SRP. **Tendência temporal da mortalidade por melanoma cutâneo no Estado de São Paulo, 1979-1998**. São Paulo; 2001. [Tese de Doutorado – Faculdade de Saúde Pública da USP]

Objetivo. Nos últimos quarenta anos a incidência e mortalidade por melanoma cutâneo vêm apresentando mundialmente uma tendência de crescimento acelerado, mais dramático em países com população predominantemente branca. Estudos de tendência temporal têm relacionado este padrão da incidência e da mortalidade por melanoma cutâneo com a influência das coortes de nascimento, a predominância de melanomas do tipo disseminativo superficial e com menor espessura, e a localização em áreas do corpo mais intermitentemente expostas à radiação solar tais como tronco e membros inferiores. O presente estudo tem como objetivo analisar a tendência temporal na mortalidade por melanoma cutâneo no Estado de São Paulo, no período de 1979 a 1998, e a influência das coortes de nascimentos sobre esta tendência.

Métodos. A população estudada corresponde a um total de 4324 óbitos por melanoma ocorridos entre residentes do Estado de São Paulo (1525 óbitos no Município de São Paulo e 2799 óbitos nos demais Municípios), no período de 1979 a 1998, e 4399 casos de melanoma cutâneo ocorridos entre residentes do Município de São Paulo, no período de 1969 a 1998. A análise

do efeito do período sobre a tendência é feita por modelos de regressão log-linear. O efeito da idade e período é analisado efetuando-se a estratificação em grupos etários quinquenais e fazendo a regressão linear dos coeficientes de mortalidade. Para análise do efeito da coorte de nascimento são usadas a representação gráfica e a técnica não-paramétrica de TARONE e CHU, e o teste estatístico normal.

Resultados. A mortalidade por melanoma cutâneo no Estado de São Paulo apresentou uma porcentagem de aumento anual de 1,56% para o gênero feminino e 1,33% para o masculino. O crescimento rápido da mortalidade no Estado, para o gênero feminino é influenciado pelos Demais Municípios, e para o gênero masculino pelo crescimento na Capital. O crescimento é mais rápido para os indivíduos com idade inferior a 30 anos, sendo este crescimento mais pronunciado para o gênero feminino. A mortalidade no Estado de São Paulo é máxima para os homens nascidos entre 1924 e 1930 para mulheres nascidas entre 1937 a 1946.

Conclusões. A tendência da mortalidade no Estado de São Paulo apresenta crescimento acelerado, sendo maior para o gênero feminino. A mortalidade por melanoma cutâneo é máxima para as coortes de nascimento de 1924 a 1930, entre os indivíduos do gênero masculino, e para as coortes de nascimento de 1937 a 1946 para o feminino, sendo este intervalo de coortes coincidente com os anos em que ocorreram mudanças importantes no padrão de exposição ao sol adotado por parcelas da população.

Descritores: Efeito Coorte. Mortalidade. Melanoma Cutâneo. Tendência Temporal. Brasil

SUMMARY

Souza SRP. **Tendência temporal da mortalidade por melanoma cutâneo no Estado de São Paulo, 1979-1998** [Time trends in the mortality from cutaneous melanoma in São Paulo (Brazil): 1979-1998] São Paulo(BR); 2001. [Tese de Doutorado – Faculdade de Saúde Pública da USP]

Objective. In the last forty years incidence and mortality from cutaneous melanoma are steeply increasing, more dramatic in predominantly white populations. Studies of time trends are related these patterns of mortality and incidence to birth cohort effect, superficial spreading melanoma predominance, thinner melanoma and anatomical sites intermittently exposed such as trunk and lower limbs. This study objective is to analyze time trends in the mortality from melanoma in São Paulo State, in the period 1979-1998, and the birth cohort effects.

Methods. The study population is represented by 4324 deaths from melanoma in residents in São Paulo State (1525 deaths in São Paulo City and 2799 deaths in remaining Cities), in the period from 1979 to 1998, and 4399 cases from cutaneous melanoma diagnosed in residents of São Paulo City, in the period from 1969 to 1998. The analysis of period effect in time trends is by Poisson log-linear regression models. Age effect and period effect are analyzed by age stratification by 5-years age groups and linear

regression of mortality rates. Birth cohort effect analysis is by graphical approaches and TARONE and CHU non-parametric method using an approximate normal test statistic.

Results. The mortality from cutaneous melanoma in Sao Paulo State is increasing by annual percentage change of 1,56% for female and 1,33% for male. Steeply increasing in the mortality from melanoma in Sao Paulo State for female is influenced by Remaining Counties strata, and for male by Sao Paulo County. The increasing is faster to individuals aged 30-years below, more pronounced to female. The mortality in Sao Paulo State has peaked to 1924-1930 birth cohorts for male and 1937-1946 birth cohorts for female.

Conclusions. Time trends of the mortality from melanoma are showing a fast increasing, higher for female than for male. The mortality from cutaneous melanoma is peaked to 1924-1930 birth cohorts for male, and 1937-1946 birth cohorts for female, and these birth cohort intervals agree to period of marked changes in the patterns of exposure to sun adopted by population.

Descriptors: Cohort Effects. Mortality. Cutaneous Melanoma. Time Trends.

Brazil

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição dos óbitos por melanoma cutâneo e porcentagem, segundo gênero, local de residência e ano de ocorrência do óbito, Estado de São Paulo, período de 1979 a 1998	107
Tabela 2. Distribuição dos óbitos por melanoma cutâneo e porcentagem, segundo gênero e ano de ocorrência do óbito, Estado de São Paulo, período de 1979 a 1998.....	109
Tabela 3. Distribuição dos óbitos por melanoma cutâneo e porcentagem, para homem, segundo idade e ano de ocorrência do óbito, Estado de São Paulo, 1979 a 1998.....	110
Tabela 4. Distribuição dos óbitos por melanoma cutâneo e porcentagem, para mulher, segundo idade e ano de ocorrência do óbito, Estado de São Paulo, 1979 a 1998.....	112
Tabela 5. Razão entre gêneros dos coeficientes padronizados de mortalidade por melanoma cutâneo, segundo local de residência e ano de óbito, Estado de São Paulo, 1979 a 1998.....	114
Tabela 6. Razão entre local de residência dos coeficientes padronizados de mortalidade por melanoma cutâneo, segundo gênero e ano de óbito, Estado de São Paulo, 1979 a 1998.....	118
Tabela 7. Coeficientes padronizados de incidência por melanoma cutâneo, segundo gênero e ano de diagnóstico, Capital do Estado de São Paulo, 1969 a 1998.....	122

Tabela 8. Coeficientes de mortalidade, padronizados por idade, por melanoma cutâneo por 100.000 habitantes, para homens, segundo local de residência e ano de óbito, Estado de São Paulo, período de 1979 a 1998.....	124
Tabela 9. Coeficientes de mortalidade, padronizados por idade, por melanoma cutâneo por 100.000 habitantes, para mulheres, segundo local de residência e ano de óbito, Estado de São Paulo, período de 1979 a 1998.....	126
Tabela 10. Porcentagem anual de mudança na mortalidade por melanoma cutâneo, para homens, segundo local de residência e idade, Estado de São Paulo, 1979 a 1998.....	128
Tabela 11. Porcentagem anual de mudança na mortalidade por melanoma cutâneo, para mulheres, segundo local de residência e idade, Estado de São Paulo, 1979 a 1998.....	130
Tabela 12. Coeficientes de mortalidade e porcentagem anual de mudança na mortalidade por melanoma cutâneo, para homens, segundo idade e ano de óbito, para o Estado de São Paulo, no período de 1979 a 1998.....	132
Tabela 13. Coeficientes de mortalidade e porcentagem anual de mudança na mortalidade por melanoma cutâneo, para homens, segundo idade e ano de óbito, para o total de Municípios do Estado de São Paulo, excluindo a Capital, no período de 1979 a 1998.....	134

Tabela 14. Coeficientes de mortalidade e porcentagem anual de mudança na mortalidade por melanoma cutâneo, para homens, segundo idade e ano de óbito para a Capital do Estado de São Paulo, no período de 1979 a 1998.....	135
Tabela 15. Coeficientes de mortalidade e porcentagem anual de mudança na mortalidade por melanoma cutâneo, para mulheres, segundo idade e ano de óbito, para o Estado de São Paulo, no período de 1979 a 1998.....	137
Tabela 16. Coeficientes de mortalidade e porcentagem anual de mudança na mortalidade por melanoma cutâneo, para mulheres, segundo idade e ano de óbito, para o total de Municípios do Estado de São Paulo, excluindo a Capital, no período de 1979 a 1998.....	139
Tabela 17. Coeficientes de mortalidade e porcentagem anual de mudança na mortalidade por melanoma cutâneo, para mulheres, segundo idade e ano de óbito para a Capital do Estado de São Paulo, no período de 1979 a 1998.....	141
Tabela 18. Coeficientes de incidência e porcentagem anual de mudança na incidência de melanoma cutâneo, para homens, segundo idade e ano de diagnóstico para a Capital do Estado de São Paulo, no período de 1969 a 1998.....	142
Tabela 19. Coeficientes de incidência e porcentagem anual de mudança na incidência de melanoma cutâneo, para mulheres, segundo idade	

e ano de diagnóstico para a Capital do Estado de São Paulo, no período de 1969 a 1998.....145

Tabela 20.Porcentagem de mudança no coeficiente de mortalidade por melanoma cutâneo para homens, no Estado de São Paulo, entre períodos bienais e coortes de nascimento adjacentes, 1979 a 1998.....161

Tabela 21.Porcentagem de mudança no coeficiente de mortalidade por melanoma cutâneo para mulheres, no Estado de São Paulo, entre períodos bienais e coortes de nascimento adjacentes, 1979 a 1998.....162

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Proporção etária da população masculina, residente no Estado de São Paulo, no período de 1979 a 1998.....111
- Figura 2. Proporção etária da população feminina, residente no Estado de São Paulo, no período de 1979 a 1998.....112
- Figura 3. Coeficientes médios de mortalidade por melanoma cutâneo, padronizado por Idade, segundo gênero e ano de óbito, para o Estado de São Paulo, no período de 1979 a 1998.....113
- Figura 4. Coeficientes médios de mortalidade por melanoma cutâneo, padronizado por Idade, segundo gênero e ano de óbito, para o total de Municípios do Estado de São Paulo, excluindo a Capital, no período de 1979 a 1998.....115
- Figura 5. Coeficientes médios de mortalidade por melanoma cutâneo, padronizado por Idade, segundo gênero e ano de óbito, para a Capital do Estado de São Paulo, no período de 1979 a 1998.....117
- Figura 6. Coeficientes médios de incidência por melanoma cutâneo, padronizado por Idade, segundo gênero e ano de diagnóstico, para a Capital do Estado de São Paulo, no período de 1969 a 1998.....121
- Figura 7. Coeficientes médios de mortalidade por melanoma cutâneo, padronizado por idade, para homens, segundo idade e coorte de

nascimento, para o Estado de São Paulo, no período de 1979 a 1998.....	148
Figura 8. Coeficientes médios de mortalidade por melanoma cutâneo, padronizado por idade, para homens, segundo idade e coorte de nascimento, para o total de Municípios do Estado de São Paulo, excluindo a Capital, no período de 1979 a 1998.....	149
Figura 9. Coeficientes médios de mortalidade por melanoma cutâneo, padronizado por Idade, para homens, segundo idade e coorte de nascimento, para a Capital do Estado de São Paulo, no período de 1979 a 1998.....	150
Figura 10. Coeficientes médios de mortalidade por melanoma cutâneo, padronizado por idade, para mulheres, segundo idade e coorte de nascimento, para o Estado de São Paulo, no período de 1979 a 1998.....	151
Figura 11. Coeficientes médios de mortalidade por melanoma cutâneo, padronizado por idade, para mulheres, segundo idade e coorte de nascimento, para o total de Municípios do Estado de São Paulo, excluindo a Capital, no período de 1979 a 1998.....	152
Figura 12. Coeficientes médios de mortalidade por melanoma cutâneo, padronizado por Idade, para mulheres, segundo idade e coorte de nascimento, para a Capital do Estado de São Paulo, no período de 1979 a 1998.....	153

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	O Melanoma Cutâneo	11
1.2	Os Efeitos Cutâneos da Radiação Ultravioleta	17
1.3	A Carcinogenicidade da Radiação Ultravioleta	21
1.4	O Melanoma Cutâneo e a Depleção da Camada de Ozônio	28
1.5	Incidência e Mortalidade por Melanoma Cutâneo e o Local de Residência	38
1.6	Distribuição Anatômica dos Melanomas Cutâneos	42
1.7	As Características Individuais e o Melanoma Cutâneo	51
1.8	Padrões de Exposição à Radiação Solar e o Melanoma Cutâneo	59
1.9	A Exposição a Fontes Artificiais de Radiação Ultravioleta e o Melanoma Cutâneo	67
1.10	Percepção, Atitudes e Comportamentos em Relação ao Bronzeamento	72
1.11	A Análise da Tendência Temporal	83
1.12	A Relevância da Pesquisa	85
2	HIPÓTESE	90
3	OBJETIVOS	
3.1	Objetivo Geral	90
3.2	Objetivos Específicos	90

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1	Fonte de Dados de Mortalidade do Estado de São Paulo	92
4.2	Fonte de Dados de Mortalidade do Município de São Paulo	92
4.3	Fonte de Dados de Mortalidade dos Demais Municípios do Estado de São Paulo	92
4.4	Fonte de Dados de Incidência do Município de São Paulo	93
4.5	Coleta de Dados	94
4.6	Análise dos Dados de Mortalidade e de Incidência	97
4.6.1	<i>Análise da Tendência segundo Gênero, Idade e Local de Residência</i>	100
4.6.2	<i>Análise dos Efeitos do Período e da Idade</i>	101
4.6.3	<i>Análise do Efeito da Coorte de Nascimento</i>	102
4.7	Análises Estatísticas	106

5 RESULTADOS

5.1	Análise Demográfica	102
5.2	Análise da Tendência segundo Gênero, Idade e Local de Residência	113
5.2.1	<i>Comparação entre Gêneros</i>	113
5.2.2	<i>Comparação entre Capital e Demais Cidades do Estado de São Paulo</i>	118
5.2.3	<i>Comparação entre Mortalidade e Incidência por Melanoma no Município de São Paulo, segundo Gênero</i>	120
5.3	Análise do Efeito do Período	123

5.4	Análise dos Efeitos do Período e da Idade	128
5.4.1	<i>Análise dos Efeitos do Período e da Idade para Grupos Etários Quinquenais</i>	131
5.4.2	<i>Comparação entre a Tendência da Mortalidade e a da Incidência no Município de São Paulo</i>	141
5.5	Análise do Efeito da Coorte de Nascimento	
5.5.1	<i>Análise do Efeito da Coorte para Intervalos Decenais de Anos de Nascimento</i>	147
5.5.2	<i>Análise do Efeito da Coorte para Intervalos Quadrienais de Anos de Nascimento, considerando os Efeitos do Período e da Idade</i>	154
6	DISCUSSÃO	
6.1	Efeito do Período	163
6.2	Comparação entre Gêneros	169
6.3	Mortalidade e Incidência por Melanoma no Município de São Paulo	171
6.4	Efeitos do Período e da Idade	173
6.5	Efeito da Coorte da Nascimento	177
6.6	Limitações do Estudo	179
7	CONCLUSÕES	182
8	RECOMENDAÇÕES	184
9	REFERÊNCIAS	185

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos quarenta anos a incidência e mortalidade por melanoma cutâneo vêm apresentando, mundialmente, uma tendência de crescimento acelerado, mais dramático em países com população predominantemente branca. Este crescimento teria se iniciado nos primórdios dos anos 60s. Em anos posteriores sofreu uma aceleração, e por volta dos anos 80s atingiu um pico, o qual foi seguido de uma estabilização ou mesmo declínio dos coeficientes em anos mais recentes. Estudos de tendência temporal têm relacionado este padrão da incidência e da mortalidade por melanoma cutâneo com a influência das coortes de nascimento, a predominância de melanomas do subtipo disseminativo superficial e com menor espessura, e a localização das lesões em áreas do corpo mais intermitentemente expostas à radiação solar tais como tronco e membros inferiores [MAGNUS 1981; MACKIE *et al.* 1992; BURTON *et al.* 1993; CHEN *et al.* 1994; ELDER 1994; STREETLY e MARKOWE 1995; GILES *et al.* 1996; BULLIARD *et al.*, 1999; HALL *et al.*, 1999; JEMAL *et al.*, 2000].

Na Escócia, no período de 1979 a 1989, MACKIE *et al.* (1992) encontraram um padrão de crescimento acelerado da incidência, o qual atingiu o seu máximo por volta da metade dos anos 80s. Nos anos posteriores ocorreu uma aparente estabilização, em patamares ainda elevados. Nesse período o aumento na incidência de melanoma cutâneo foi

de 109% (de 2,8 para 5,9 por 100.000) para o gênero masculino, e 58% (de 4,7 para 7,9 por 100.000) para o feminino. Ao analisarem a tendência da incidência, os autores encontraram que o maior aumento ocorreu para indivíduos com idade superior a 45 anos, lesões localizadas na perna feminina (de 1,8 para 4,0 por 100.000) e na região do tronco masculino (de 0,7 para 2,5 por 100.000), melanomas do subtipo disseminativo superficial e tumores com espessura inferior a 3,5 mm.

O padrão de crescimento da mortalidade por melanoma cutâneo encontrado para Inglaterra e País de Gales por STREETLY e MARKOWE (1995), no período de 1951 a 1991, foi diferenciado entre os gêneros. Para o gênero masculino o crescimento da mortalidade foi contínuo e manteve a tendência ascendente nos anos 90s. O padrão da mortalidade para o gênero feminino foi semelhante ao masculino até a metade dos anos 80s, com uma tendência de crescimento. Após esse período a tendência tornou-se descendente. Ao estratificarem a idade, os autores notaram a estabilização da mortalidade para adultos jovens e de meia idade (entre 35 e 54 anos), em ambos os gêneros (início dos anos 70s para as mulheres, e metade dos anos 80s para os homens). Entre os mais jovens, notaram o declínio da mortalidade para gênero feminino. Em sua análise segundo a coorte de nascimento, os autores encontraram uma aparente queda na mortalidade para mulheres nascidas a partir de 1950, e uma estabilização para os homens pertencentes a coortes mais jovens.

Na Noruega, ao estudar a tendência da incidência de melanoma cutâneo no período de 1955 a 1977, MAGNUS (1981) encontrou um padrão de crescimento similar para ambos os gêneros. O maior aumento foi observado para melanomas primários de tronco em homens e membros inferiores em mulheres. Entretanto, na segunda metade do período houve uma inversão entre os gêneros no padrão de localização anatômica das lesões, com porcentagem de aumento maior para tronco entre as mulheres e membros inferiores entre os homens. Esta inversão levou à similaridade das tendências da incidência entre homens e mulheres. Em sua análise do efeito da coorte de nascimento sobre a tendência da incidência, o autor encontrou que para os indivíduos nascidos entre 1890 e 1909 a incidência maior ocorreu para melanomas primários de cabeça e pescoço, e para os nascidos entre 1930 e 1949 a incidência maior foi para melanomas primários de tronco e membros inferiores.

No estudo de tendência temporal da incidência de melanoma no Canadá, cobrindo o período de 1969 a 1993, BULLIARD *et al.* (1999) obtiveram um padrão de aumento acentuado da incidência entre os homens, com uma porcentagem estimada de mudança de 4,75 ao ano. Entre as mulheres, o padrão encontrado foi de estabilização dos coeficientes a partir da metade dos anos 80s e ligeiro declínio em anos mais recentes. A porcentagem estimada de mudança, para todo o período, foi 3,14. Os autores encontraram uma tendência de aumento entre coortes de nascimento sucessivas para homens nascidos de 1889 a 1944, e para

mulheres nascidas de 1914 a 1934. Entre os nascidos a partir de 1944, em ambos os gêneros, notaram o declínio da mortalidade. Ao analisarem a tendência segundo a localização da lesão, os autores obtiveram um percentual de aumento anual mais elevado para o gênero masculino do que para o feminino em todas as áreas anatômicas. Em ambos os gêneros, os maiores aumentos foram para melanomas primários dos membros superiores (5,72% para homens e 4,27% para mulheres) e da região do tronco (5,62% para homens e 3,60% para mulheres).

A estabilização dos coeficientes de incidência e mortalidade por melanoma cutâneo pode ser observada também na Austrália [BURTON *et al.* 1993; GILES *et al.* 1996].

BURTON *et al.* (1993), analisaram os casos novos de melanoma ocorridos na costa oeste da Austrália, no período de 1976 a 1990, e obtiveram um padrão para a incidência caracterizado por três períodos distintos, para ambos os gêneros. O primeiro período, que se estende de 1976 até o início dos anos 80s, apresenta um aumento suave e quase estacionário. No segundo, correspondendo a metade dos anos 80, ocorre uma brusca aceleração da incidência. E no terceiro período, abrangendo os anos finais do intervalo analisado, ocorre uma estabilização dos coeficientes, porém em patamares ainda elevados. Neste estudo, o maior aumento encontrado foi para os melanomas com espessura inferior a 1,5 mm.

A tendência da mortalidade por melanoma na Austrália foi estudada por GILES *et al.* (1996), para o período de 1931 a 1994. Neste estudo, o

autores encontraram um padrão de crescimento rápido da mortalidade nos primeiros 24 anos. No período intermediário, o padrão foi de crescimento mais lento, em ambos os gêneros. A partir da primeira metade do anos 80s ocorreu a estabilização, para os homens, e ligeiro declínio, para as mulheres. Ao analisarem o efeito da coorte de nascimento, os autores observaram que a mortalidade aumenta continuamente entre gerações sucessivas para coortes mais velhas. O pico da mortalidade ocorreu para as coortes de 1925 (mulheres) e de 1930 (homens). Para as coortes mais jovens (1945 para mulheres, e 1950 para homens), observaram um declínio na mortalidade.

Nos Estados Unidos, estudos recentes têm apontado para uma tendência de estabilização da incidência e da mortalidade por melanoma cutâneo, a partir do final dos anos 80s e início dos 90s [CHEN *et al.* 1994; HALL *et al.* 1999; JEMAL *et al.* 2000].

HALL *et al.* (1999), ao analisarem dados de incidência e mortalidade para o período de 1973 a 1994, observaram um crescimento mais lento da incidência para o gênero masculino entre os anos de 1990 a 1994, e um decréscimo entre as mulheres. Neste mesmo período, os autores encontraram padrão semelhante para a mortalidade entre os gêneros, caracterizado por um crescimento mais lento. Em relação aos melanomas diagnosticados no período, os autores observaram, em ambos os gêneros, um aumento na incidência das lesões mais finas (espessura inferior a 0,75 mm) e daquelas ocorrendo na região do tronco.

Resultados ligeiramente diferentes foram encontrados por CHEN *et al.* (1994), ao estudarem os melanomas diagnosticados no período de 1950 a 1989 no Estado de Connecticut. Os autores observaram que a tendência da incidência, para ambos os gêneros, foi de crescimento ao longo de todo o período. As maiores porcentagens anuais de aumento foram para melanomas primários dos membros superiores (7,3%) e do tronco (6,5%) para homens, e dos membros superiores (6,3%) para mulheres. Ao analisarem o efeito da coorte de nascimento, os autores encontraram, para as coortes mais jovens do gênero feminino tendência de aumento da incidência de melanomas de membros inferiores, tronco e membros superiores. Para o gênero masculino, a tendência de aumento encontrada foi para tronco e membros inferiores.

JEMAL *et al.* (2000), estudando a mortalidade por melanoma cutâneo nos Estados Unidos, no período de 1950 a 1994, encontraram um decréscimo nos coeficientes para homens e mulheres com idade inferior a 25 anos. Ao analisarem o efeito da coorte de nascimento, observaram um crescimento acentuado dos coeficientes de mortalidade, entre gerações sucessivas, para os nascidos de 1860 a 1920, seguido de um pico para as coortes intermediárias (1930 a 1950 para homens, e 1935 a 1950 para mulheres), e um declínio para as mais jovens.

Uma das explicações para as variações na tendência temporal da incidência e da mortalidade por melanoma, sugerida pelos autores desses estudos, seria a mudança de hábitos em relação à exposição ao sol, ocorridas principalmente na primeira metade do século XX [MAGNUS 1981].

MACKIE *et al.* 1992; BURTON *et al.* 1993; CHEN *et al.* 1994; ELDER 1994; STREETLY e MARKOWE 1995; GILES *et al.* 1996; BULLIARD *et al.*, 1999; HALL *et al.*, 1999; JEMAL *et al.*, 2000]. Essas mudanças estariam associadas, principalmente, à adoção de vestimentas que deixam mais partes do corpo descobertas, a disseminação de atividades de lazer ao ar livre e o aumento da exposição intencional ao sol (banhos de sol). A adoção de tais práticas teria levado à exposição intensa de áreas extensas e normalmente cobertas do corpo, e poderiam explicar tanto o efeito da coorte de nascimento quanto a variação da área anatômica predominante, observados em estudos de tendência temporal.

Estudos epidemiológicos têm apontado a radiação solar como um dos principais agentes envolvidos na etiologia do melanoma cutâneo [ELWOOD *et al.* 1974; MAGNUS 1981; ELWOOD *et al.* 1985; VAGERO *et al.* 1986; GALLAGHER *et al.* 1987; ØSTERLIND *et al.* 1988; DUBIN *et al.* 1990; KOH *et al.* 1990; NELEMANS *et al.* 1993; BULLIARD *et al.* 1994; CHEN *et al.* 1994; WESTERDAHL *et al.* 1994; WHITE *et al.* 1994; CRESS *et al.* 1995a, 1995b; HOLLY *et al.* 1995; STREETLY *et al.* 1995; KATSAMBAS *et al.* 1996; RÓDENAS *et al.* 1996; ENGLISH *et al.* 1997; GREEN *et al.* 1997; ELWOOD *et al.* 1998; BULLIARD *et al.* 1999; JEMAL *et al.* 2000]. Dentre as radiações ópticas emitidas pelo sol, a radiação ultravioleta tem sido considerada como a mais provável de estar envolvida na etiologia do melanoma cutâneo, posto que um grande número de estudos tem evidenciado a sua carcinogenicidade e mutagenicidade [BLUM 1943; FREEMAN *et al.* 1987; STERENBORG e

VAN DER LEUN 1990; AKSLEN e MORKVE 1992; HELANDER *et al.* 1993; RO *et al.* 1993; SETLOW *et al.* 1993; RÜNGER *et al.* 1995; KVAM e TYRRELL 1997; LEY 1997; WARMER e WEI 1997; ABLETT *et al.* 1998; ATILLASOY *et al.* 1998; JIVESKOG *et al.* 1998; KUNZ e ARMSTRONG 1998; WITHEMAN *et al.* 1998; YOUNG *et al.* 1998; ZERP *et al.* 1998; KVAM e TYRREL 1999; PAVEY *et al.* 1999]. Os níveis dessa radiação na superfície da Terra apresentam uma forte dependência com a espessura e densidade da camada de ozônio estratosférico. Nas últimas décadas essa camada sofreu uma depleção acentuada, mais crítica no Hemisfério Sul, por ação antropogênica, resultando em aumentos significativos dos níveis da radiação ultravioleta de comprimentos de onda mais curtos (UVB) [BLUMTHALER e AMBACH 1990; ATKINSON *et al.* 1994; JAQUE *et al.* 1994; MOSELEY e MACKIE 1997; KIRCHHOFF, ZAMORANO e CASICCIA 1997]. O aumento na incidência da radiação UVB, mais efetiva biologicamente, pode produzir impactos alarmantes sobre a população humana, entre estes o aumento nos casos de câncer de pele [JONES 1992]. As conseqüências podem ser ainda mais dramáticas em países com elevada insolação, principalmente naqueles em que as mudanças dos hábitos populacionais em relação ao sol, em direção a uma menor exposição à radiação solar, ainda não se tenham consolidado. Nestes países, pode ocorrer um crescimento rápido da incidência e da mortalidade por melanoma cutâneo.

O Brasil, país com uma insolação variando de 1.500 a 3.300 horas anuais [INMET 1990], situado no Hemisfério Sul, e com hábitos

populacionais típicos de países quentes, os quais privilegiam a exposição excessiva ao sol, pode estar diante da eclosão de uma epidemia de melanoma nos próximos anos. Esta tenderia a ser mais grave em regiões localizadas a altas latitudes e com maior proporção de indivíduos da cor branca, tais como a Região Sul (84,4% da população) e Sudeste (65,7% da população) [IBGE 1997].

Estudos sobre a incidência e mortalidade por melanoma cutâneo no Brasil ainda são bastante escassos [DICK *et al.* 1988; MENDONÇA 1992; MIGLIAVACCA, GUIMARÃES e HOFMANN 1993; NASSER 1993; PERES 1998; CRIADO *et al.* 1999; MIRRA *et al.* 1999], principalmente por ser considerado, em relação a outras neoplasias, um tipo de câncer pouco freqüente. Em parte dos estudos, a incidência e mortalidade por melanoma cutâneo são analisadas em conjunto com outros cânceres de pele [NASSER 1993]. E em outra parte, esta análise se limita a dados de base hospitalar [DICK *et al.* 1988; MIGLIAVACCA, GUIMARÃES e HOFMANN 1993; CRIADO *et al.* 1999]. Em apenas três desses estudos, o melanoma cutâneo foi analisado separadamente dos demais tumores de pele e foram utilizados dados de base populacional [MENDONÇA 1992; PERES 1998; MIRRA *et al.* 1999].

MENDONÇA (1992), analisou a mortalidade e incidência de melanoma cutâneo em seis capitais brasileiras, a partir de dados do Ministério da Saúde e dos Registros de Câncer de Base Populacional. Para o Brasil, o autor não encontrou tendência de aumento da mortalidade no período de 1977 a 1985. Entretanto, nesta análise, não foi feita a

estratificação por gênero e os coeficientes não foram padronizados. A incidência de melanoma foi analisada para o período de 1978 a 1982, sendo que para duas das cidades (São Paulo e Recife) os coeficientes foram determinados para anos isolados. Os coeficientes padronizados mais elevados foram encontrados para as cidades de Porto Alegre (3,7 para o gênero masculino e 2,7 para o feminino) e São Paulo (3,5 para os homens e 4,0 para as mulheres), onde a população é predominantemente branca. E a menor incidência foi para as cidades situadas a baixas latitudes, tais como Recife e Fortaleza, onde a proporção de indivíduos da cor branca é menor.

PERES (1998), analisou os óbitos ocorridos no período de 1980 a 1994 no Estado do Rio Grande do Sul, e observou um aumento da mortalidade por melanoma de 0,67 para 1,80. Entretanto, também neste estudo os gêneros não foram apresentados separadamente e os coeficientes não foram padronizados.

As estimativas recentes da incidência e mortalidade por melanoma cutâneo no Brasil, baseadas em dados dos Registros de Câncer de Belém (1987-1991), Fortaleza (1978-1985), Salvador (1996-1998), Goiânia (1988-1997), São Paulo (1983, 1988, 1993 e 1997), Campinas (1991-1995) e Porto Alegre (1979-1982 e 1990-1993), dão uma projeção de 2930 casos novos e 1050 óbitos no país para o ano de 2001. Segundo estas estimativas, os coeficientes brutos de incidência e de mortalidade por melanoma seriam, respectivamente, 1,66 e 0,66 por 100.000 para homens e 1,70 e 0,50 por 100.000 para mulheres [MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001].

Ainda segundo as estimativas do MINISTÉRIO DA SAÚDE (2001), os maiores coeficientes brutos de incidência e de mortalidade seriam os das Regiões Sul e Sudeste, sendo que na Região Sudeste os valores mais elevados foram encontrados para o Estado de São Paulo (3,49 e 1,05 por 100.000 para homens, 3,92 e 0,82 por 100.000 para mulheres).

Em estudo conduzido no Estado de São Paulo no ano de 1991, cobrindo um total de 18 Municípios, MIRRA *et al.* (1999) encontraram uma incidência de melanoma de 4,8 por 100.000, para os dois gêneros combinados. Algumas das cidades cujos coeficientes obtidos foram mais elevados correspondiam a pólos de atração regional. Neste estudo, a maior incidência foi encontrada para os indivíduos com idade superior a 45 anos.

No Município de São Paulo, os dados de incidência de melanoma, referentes ao período de 1969 a 1993, sugerem um aumento progressivo, em intervalos quinquenais sucessivos, nos coeficientes de incidência, com uma aparente aceleração dessa tendência em períodos mais recentes [MIRRA, 1999].

1.1 O Melanoma Cutâneo

Os melanócitos são células dendríticas originárias da crista neural, as quais migram durante o desenvolvimento embrionário para a epiderme e cuja principal função é a síntese e transferência dos grânulos de melanina para os queratinócitos circunvizinhos [SLOMINSKI *et al.* 1995]. Em parte, é o tipo de grânulo de melanina sintetizada pelo melanócito, o qual pode ser composto por eumelanina (pigmento marrom ou preto), feomelanina

(pigmento amarelo ou vermelho) ou uma mistura de ambas, que irá determinar a coloração da pele [JIMBOW *et al.* 1993].

A quantidade de melanócitos presentes na epiderme varia de acordo com a região anatômica, sendo a cabeça e o antebraço as regiões com maior densidade destas células. Estímulos externos, tais como a radiação ultravioleta, podem induzir a proliferação dos melanócitos. No caso específico da radiação solar, observa-se um aumento da sua quantidade em regiões do corpo mais expostas. Com o avançar da idade, a população de melanócitos começa a diminuir, a uma taxa de 10 a 20% por década de vida a partir dos 25 anos, sendo este decréscimo mais acentuado em áreas do corpo menos expostas ao sol [JIMBOW *et al.* 1993; CASTANET e ORTONNE 1997].

As mudanças proliferativas no sistema melanocítico, de acordo com a evolução de uma forma menos agressiva para uma mais agressiva, têm sido classificadas como: nevo melanocítico benigno, nevo displásico, melanoma de crescimento radial, melanoma de crescimento vertical e melanoma metastático [SLOMINSKI *et al.* 1995].

Tanto o nevo melanocítico benigno quanto o nevo displásico são considerados marcadores para o melanoma. Vários estudos têm estabelecido a associação destas lesões com um risco aumentado de desenvolvimento de melanoma, sendo inclusive observada uma relação dose-resposta, ou seja, um aumento do risco em função da densidade de nevos presentes em diferentes áreas do corpo (principalmente as mais

expostas ao sol) [ELWOOD *et al.* 1984; HOLLY *et al.* 1985; ELWOOD *et al.* 1990; WHITE *et al.* 1994; CRESS *et al.* 1995a , 1995b ; CHEN *et al.* 1996; RÓDENAS *et al.* 1997; BATAILLE *et al.* 1998; CARLI *et al.* 1998].

Estudos prospectivos de pacientes com história familiar de nevo displásico, encontraram risco mais elevado de desenvolver melanoma em membros da família que apresentam estas lesões. Nestes indivíduos, mais de 80% dos melanomas diagnosticados se originaram em associação com nevos displásicos [SOBER e BURSTEIN 1994; GREENE 1998]. O nevo displásico pode ser considerado como uma lesão precursora do melanoma, situando-se, dentro do processo evolutivo do tumor, no estágio da promoção, o qual é caracterizado pela expansão clonal das células iniciadas [BRODLAND 1997]. De fato, em estudos clínicos com acompanhamento fotográfico das lesões cutâneas, tem-se observado a evolução do nevo displásico para melanoma [SOBER e BURSTEIN 1994].

O melanoma corresponde ao estágio final dentro da carcinogênese da malignidade de melanócitos, no qual a instabilidade genética das células iniciadas leva a um aumento da sua capacidade proliferativa e de invasão [BRODLAND 1997]. Em seu processo de progressão, aumenta em agressividade, passando pelas fases de crescimento radial, crescimento vertical e, no final, a metastática. Na fase de crescimento radial, ocorre a expansão ao longo do raio de um círculo imperfeito, com a formação de uma placa, estando a maior parte da lesão restrita à epiderme [ELDER 1999]. Na fase seguinte, o crescimento é tridimensional, configurando um nódulo, com a proliferação das células tumorais ocorrendo também na derme [ELDER.

1999]. A capacidade de se proliferar na derme, possibilita ao melanoma avançar para o estágio final de sua evolução: a metástase. Neste estágio, as células de melanoma se desprendem do tumor primário, circulam na corrente sanguínea ou pelo sistema linfático e invadem outros órgãos, ali proliferando [BRODLAND 1997; ELDER 1999].

A hereditariedade do melanoma tem sido estudada em famílias que apresentam a predisposição para este tipo de tumor. Entre os indivíduos com história familiar de melanoma, a idade média ao diagnóstico é 36 anos, e a proporção de casos com idade inferior a 20 anos e com múltiplas lesões é maior do que entre os indivíduos sem história familiar (melanoma esporádico). Ao investigar estas famílias por meio análises de segregação, foram identificados três cromossomos (1p36, 9p21, 12q14) onde poderiam estar localizados os genes responsáveis pelo melanoma. No cromossomo 9p21, o gene identificado foi o CDKN2A, um gene supressor de tumor, o qual codifica a proteína p16^{INK4}, inibidora das cinases CDK4 e CDK6. A mutação nesse gene leva à ativação dessas cinases, possibilitando proliferação de células aberrantes. O outro gene identificado foi o CDK4, localizado no cromossomo 12q14, o qual seria um oncogene dominante, responsável por uma fração mínima dos melanomas hereditários [GREENE 1999].

A análise de segregação de melanoma conduzida em Queensland por AITKEN *et al.* (1998), apontou não só para a heterogeneidade genética do melanoma hereditário como também para a influência de outros fatores

familiares predisponentes ao melanoma tais como pigmentação, tipo de pele e hábitos pessoais em relação ao sol.

HEMMINKI e VAITTINEN (1999), ao estudarem cânceres familiares na Suécia, encontraram um risco de desenvolver melanoma de 2,0 a 3,4, quando um dos pais tiver melanoma. Os autores sugerem que esses resultados poderiam estar associados à predisposição genética ou à influência de hábitos familiares.

O melanoma cutâneo é geralmente classificado em quatro grupos clinico-histológicos: *melanoma disseminativo superficial*, *melanoma nodular*, *melanoma em lentigo maligno* e *melanoma acral lentiginoso*.

O *melanoma em lentigo maligno* corresponde a 5% dos melanomas ocorrendo em pessoas de pele clara. Este subtipo é mais frequentemente diagnosticado em mulheres, indivíduos com idade superior a 60 anos e áreas anatômicas mais intensamente expostas ao sol, tal como a face [CASTANET e ORTONNE 1997; VAN DER SPEK-KEIJSER *et al.* 1997; ELWOOD e GALLAGHER 1998; GILLGREN *et al.* 1999]. O período para transformação da lesão pré-maligna (lentigo maligno) em maligna pode variar de 10 a 50 anos, sendo que a fase de crescimento radial do melanoma é longa para este subtipo, ou seja, a evolução da fase radial para a de crescimento vertical é lenta [COLEMAN *et al.* 1980; SLOMINSKI 1995; CASTANET e ORTONNE 1997].

De longe, o subtipo mais comum em indivíduos de pele clara é *disseminativo superficial*. Este corresponde a 70% dos melanomas

diagnosticados, e apresenta a fase de crescimento radial bem mais curta do que o melanoma em lentigo maligno [SLOMINSKI 1995]. As áreas anatômicas predominantes são o tronco (costas), membros superiores (braço e ombro) e membros inferiores (perna e coxa), para indivíduos com idade inferior a 50 anos, e a região da cabeça e pescoço, para os com idade a partir de 50 anos [VAN DER SPEK-KEIJSER *et al.* 1997; ELWOOD e GALLAGHER 1998].

O subtipo *nodular* é o segundo mais comum entre os caucasianos, e corresponde a 10-12% dos melanomas diagnosticados [SLOMINSKI 1995]. O melanoma nodular, em sua progressão, não passa pela fase radial, evoluindo direto para o crescimento vertical [SLOMINSKI 1995]. Similarmente ao disseminativo superficial, ocorre predominantemente em regiões do corpo intermitentemente expostas ao sol, em indivíduos com idade inferior a 50 anos, e em áreas continuamente expostas, nos mais idosos [VAN DER SPEK-KEIJSER *et al.* 1997; ELWOOD e GALLAGHER 1998].

O subtipo mais raro, e que se manifesta em indivíduos com diferentes tipos de pigmentação da pele, é o *melanoma acral lentiginoso*. Este subtipo corresponde a 2-8% dos melanomas diagnosticados em caucasianos e é o mais comum entre os indivíduos de pele escura [SLOMINSKI 1995]. As áreas anatômicas predominantes são as palmas, solas e leito ungueal. A maior frequência do melanoma acral lentiginoso é para indivíduos com idade superior a 60 anos [COLEMAN *et al.* 1980; VAN DER SPEK-KEIJSER *et al.* 1997].

O prognóstico para melanomas depende do subtipo. A maior taxa de sobrevivência, em período de 5 anos, foi observada para o melanoma em lentigo maligno e o disseminativo superficial, e a menor para o nodular e o acral lentiginoso [SLOMINSKI 1995; BALZI *et al.* 1998]. Outras variáveis que também influem na sobrevivência ao melanoma são a espessura e a localização anatômica do tumor, e o gênero, a idade e a condição socioeconômica do indivíduo [SLOMINSKI 1995; MACKIE e HOLE 1996; BALZI *et al.* 1998]. O pior prognóstico está associado à idade superior a 60 anos [SLOMINSKI 1995; BALZI *et al.* 1998], gênero masculino [SLOMINSKI 1995; MACKIE e HOLE 1996; BALZI *et al.* 1998], lesões localizadas no tronco [BALZI *et al.* 1998], tumores de maior espessura [SLOMINSKI 1995; BALZI *et al.* 1998] e padrão socioeconômico mais baixo [MACKIE e HOLE 1996]. Para as variáveis idade, espessura, localização anatômica e padrão socioeconômico, mesmo na pior condição (tumor mais espesso, lesão no tronco, e padrão socioeconômico mais baixo), pertencer ao gênero feminino resulta em um melhor prognóstico [MACKIE e HOLE 1996; BALZI *et al.* 1998].

1.2 Os Efeitos Cutâneos da Radiação Ultravioleta

O espectro da radiação ultravioleta é subdividido em três bandas de comprimento de onda, denominadas UVA, UVB e UVC.

A região do UVA, correspondente aos comprimentos de onda mais longos, vai de 315nm a 400nm. Apesar de ser menos eficiente do que o UVB para produção do eritema (ou queimadura solar) e subsequente

melanogênese (aumento da síntese de melanina, incluindo a proliferação de melanócitos), é nesta banda que ocorrem os processos oxidativos. Entre estes, estão os que resultam no escurecimento da melanina preexistente, produzindo um bronzeamento transitório, e os que causam danos ao DNA [WHO 1994; YOUNG 1997]. Dentro da fotobiologia cutânea, a radiação UVA é subdividida em UVA-1 (340 a 400 nm) e UVA-2 (315-340 nm). O UVA-2 é a radiação mais eritematogênica e melanogênica na região do UVA, e com efeitos cutâneos similares ao UVB (indução de eritema, produção de dímeros de timina, pigmentação e proliferação de queratinócitos e melanócitos). Tanto o UVA-1 quanto o UVA-2, reagem com o oxigênio molecular, produzindo espécies reativas de oxigênio, as quais são capazes de induzir reações inflamatórias na pele e danos ao DNA [PATHAK e FITZPATRICK, 1993].

Os comprimentos de onda intermediários se encontram na banda do UVB (315nm a 280nm). É esta a região espectral do ultravioleta mais eficiente para produzir os danos ao DNA (produção de dímeros de timina e fotoprodutos), a foto-imunossupressão, o eritema, o espessamento do estrato córneo e a melanogênese [WHO 1994; YOUNG 1997].

A região do UVC, composta pelos comprimentos de onda mais curtos (280nm a 100nm), é também considerada biologicamente importante por conter o pico de absorção do DNA puro (260nm) [WHO, 1994; YOUNG, 1997]. Porém, como tem uma curta penetração na epiderme, não é tão efetiva quanto as radiações UVB e UVA no estímulo da síntese de melanina [PATHAK e FITZPATRICK 1993].

Os efeitos cutâneos da radiação ultravioleta, dependem da sua capacidade de penetrar a pele. Esta penetração é determinada pelas propriedades ópticas da pele (refletância e espalhamento nos diferentes estratos, e absorção por moléculas constituintes) [WHO 1994; YOUNG 1997].

Algumas moléculas constituintes da pele, denominadas cromóforos, ao absorverem o UV interagem quimicamente entre si ou com outras moléculas próximas, dando início à resposta biológica. Os principais cromóforos presentes na pele, são o ácido urocânico, o DNA, a melanina e os aminoácidos tirosina e triptofano, cujos picos de absorção situam-se em torno de 268nm, 260nm, 335nm e 302nm, respectivamente. No caso do DNA, o próprio cromóforo é o alvo do dano, e a absorção do ultravioleta resulta na formação de dímeros de pirimidina ciclobutílica ou de fotoprodutos pirimidina-pirimidona. A melanina apresenta, em sua interação com a radiação ultravioleta, uma dupla função. Além de ser absorvedora, mais efetiva para comprimentos de onda mais longos (abaixo de 335 nm a absorção cai substancialmente), também atua como dispersora (porcentagem de UV espalhado depende do tamanho dos grânulos de melanina) [YOUNG 1997].

Assim, a transmissão da radiação ultravioleta através da pele é resultado de um série de interações complexas, cujos mecanismos principais, que resultam na atenuação do feixe de ultravioleta incidente, variam em função do comprimento de onda. Na camada epidermal (estrato

córneo e epiderme viável), a transmissão na região do UVA é altamente influenciada pelo grau de melanização da pele, e na do UVB, pela espessura da epiderme (comprimentos de onda inferiores a 300 nm) e pelo grau de melanização [ANDERSON e PARRISH 1981].

BRULS *et al.* (1984), ao estudarem a transmissividade da pele para a radiação ultravioleta, encontraram que a transmissão do UV através da epiderme total (estrato córneo e camada viável) era predominantemente determinada pela camada viável (maior parte da espessura da epiderme). Neste experimento, o estrato córneo não foi apreciavelmente mais eficiente atenuador do que a camada viável. Os autores também observaram que o grau de hidratação do estrato córneo tinha influencia na transmissividade do ultravioleta. Quanto maior a hidratação maior era o aumento da transmissão do UVB e a diminuição do UVC. Ainda segundo os autores, a maior hidratação do estrato córneo implicaria no aumento da sensibilidade cutânea à radiação UVB, e conseqüente diminuição do MED (*minimal erythema dose*).

Os principais efeitos agudos desencadeados pela exposição excessiva à radiação ultravioleta, estão de certa forma interligados. O eritema induzido pelo ultravioleta, implica em danos às células epidermais (principalmente ao DNA). Como resposta a esses danos ocorre a hiperplasia da epiderme viável, e conseqüente espessamento do estrato córneo, e a melanogênese, tanto pela maior síntese de melanina como pela proliferação dos melanócitos. Embora ambos os mecanismos sejam fotoprotetores

importantes, estudos têm demonstrado que o espessamento da epiderme é mais efetivo na proteção contra novos eritemas do que o aumento da pigmentação. Ainda segundo esses estudos, a melanogênese mais protetora seria aquela induzida por doses eritematogênicas de UVB, por estar associada a um maior grau de espessamento [BRULS *et al.* 1984; PATHAK e FITZPATRICK 1993].

1.3 A Carcinogenicidade da Radiação Ultravioleta

O primeiro estudo documentado, em que se produziu tumores cutâneos em ratos pela irradiação com ultravioleta, foi desenvolvido por Findlay em 1928 [BLUM 1940]. Nas duas décadas seguintes, diversos pesquisadores começaram a investigar os comprimentos de onda, dentro do espectro do ultravioleta, que seriam capazes de produzir esses tumores. O espectro de ação encontrado tinha como limite superior o comprimento de onda de 320nm, ou seja, apenas o UVB e o UVC eram capazes de produzir tumores em ratos [BLUM 1940; BLUM 1948].

A confirmação da mutagenicidade da radiação ultravioleta se deu em 1960, com a descoberta da formação do fotodímero ciclobutano, após a irradiação da base timina por radiação com comprimento de onda de 254nm [DAVIES 1995].

Estudos posteriores identificaram aquilo que seria considerada a assinatura do ultravioleta: a produção de mutações em pontos específicos do DNA. Esses pontos seriam aqueles onde existam duas bases pirimidinas

adjacentes. Como resultado dessas mutações, tem-se a formação do dímero de pirimidina ciclobutílica e de fotoprodutos pirimidina-pirimidona. Esse padrão de mutação não é produzido por nenhum outro agente, apenas pela radiação ultravioleta [DAVIES 1995; LEFFELL e BRASH 1996].

FREEMAN *et al.* (1987), ao analisarem espécimes de pele removidos de voluntários expostos à radiação ultravioleta, encontraram que o UVA era capaz de produzir uma quantidade detectável desses dímeros. Em relação ao UVB, observaram que a produção de dímeros aumentava em função da fotossensibilidade cutânea (fototipo da pele).

YOUNG *et al.* (1998) realizaram estudo comparativo da produção de dímeros de timina em melanócitos e queratinócitos humanos. Nas regiões espectrais do UVA e UVB, os autores encontraram similar sensibilidade, para formação de dímeros, entre os melanócitos e os queratinócitos adjacentes. Os autores também observaram a pronta formação dos dímeros, em melanócitos, seguindo a irradiação *in vivo* por UVB e UVA.

Os dois mecanismos pelos quais a radiação ultravioleta pode danificar o DNA, são a excitação direta das moléculas, predominante na região do UVB, e a geração de espécies altamente reativas de oxigênio, predominante na região do UVA. Ao estudarem esses mecanismos, RUNGER *et al.* (1995) observaram a reparação incompleta, em células normais transfectadas, dos danos diretos e indiretos, induzidos em plasmídeos irradiados com UVA e UVB. Os autores também observaram que a irradiação dos plasmídeos com UVA, na ausência de fotossensibilizadores, não resultava em efeito

aparente, ao contrário do verificado quando eram irradiados em sua presença. Segundo os autores, esse resultado indicaria um padrão compatível com genotoxicidade mediada por fotossensibilizadores celulares.

Os danos foto-oxidativos ao DNA, induzidos pela radiação UVA, também foram detectados por WARMER e WEI (1997). Em seu estudo, ao irradiarem, *in vitro*, fibroblastos de pele humana, observaram a indução de danos foto-oxidativos ao DNA. Ao aumentarem a dose de UVA, notaram que ocorria um aumento proporcional na quantidade desses danos.

KVAM e TYRRELL (1999) estudaram a possível intermediação da melanina nestes danos foto-oxidativos. Em seu experimento, tanto o DNA puro (em presença de eumelanina sintética) quanto células de melanoma foram irradiados com UVA. Os autores encontraram que, em presença de melanina, ocorria um aumento na indução de danos oxidativos ao DNA. Os danos foram duas vezes maiores nas células de melanoma com maior conteúdo de melanina, quando comparadas às com baixo conteúdo. Os autores também observaram que a pré-irradiação das células com uma dose baixa de UVA, seguida de uma dose alta, produzia duas vezes mais danos oxidativos do que o regime de dose sem a pré-irradiação. KVAM e TYRRELL (1999) concluíram que, caso os mesmos efeitos fossem observados *in vivo*, a irradiação com UVA da pele pigmentada facultativamente poderia incorrer em maior risco de mutações em melanócitos.

O espectro de ação para indução de melanoma (eficiência relativa dos diferentes comprimentos de onda para produzir a doença) foi determinado

por SETLOW *et al.* (1993), usando como modelo o peixe híbrido *Xiphororus* (cruzamento entre *Xiphororus couchianus* e *Xiphororus maculatus*). Os espécimes de *Xiphororus*, o qual apresenta elevada sensibilidade para indução de melanoma por ultravioleta, foram expostos a bandas de comprimentos de onda do ultravioleta centradas em 302, 313, 365, 405 e 436 nm. Na região do UVB, na qual se obteve a sensibilidade máxima (302 nm), o espectro de ação se assemelhava ao do dano direto do UV sobre o DNA. Na região de comprimentos de onda mais longos (UVA), a eficiência decrescia lentamente, mas ainda permanecendo em patamares altos. Tal resultado sugere, segundo os autores, a ação dos mecanismos indiretos de dano ao DNA. Considerando que a maior porção desse espectro ação se encontrava na região do UVA (maior proporção de UV solar atingindo a superfície da Terra), SETLOW *et al.* (1993) estimaram que de 90 a 95% dos melanomas induzidos pela radiação solar poderiam ser atribuídos a comprimentos de onda superiores a 320 nm, caso o espectro de ação para melanoma em humanos fosse semelhante.

Um dos genes no qual se identificou a mutação especificamente induzida pela radiação ultravioleta foi o p53. Esse gene está localizado no braço curto do cromossomo 17 e codifica a fosfoproteína 53 kD, a qual pode atuar como regulador negativo da proliferação celular. Dentre os papéis desempenhados pelo p53, os mais importantes seriam a parada do ciclo celular na fase G1 para reparo do DNA danificado e, quando os danos são

excessivos, a condução à apoptose – morte celular programada [KAMB 1994; LEFFEL e BRASH 1996; HARRIS 1996].

Ensaio imuno-histoquímico têm detectado a superexpressão da proteína do p53 mutante em lesões pré-cancerosas [MCGREGOR *et al.* 1992; GIBSON *et al.* 1997], tumores cutâneos benignos [MCGREGOR *et al.* 1992; HELANDER *et al.* 1993; RO *et al.* 1993] e cânceres de pele não-melanocíticos [MCGREGOR *et al.* 1992; CAMPBELL *et al.* 1993; HELANDER *et al.* 1993; ORAM *et al.* 1994; GIBSON *et al.* 1997]. Esses achados indicariam que a mutação no p53 poderia ser um evento precoce na carcinogênese dos tumores cutâneos. Conseqüentemente, grande parte da exposição crítica à radiação solar seria recebida na juventude (infância ou adolescência), sendo este o período no qual se daria a iniciação.

A presença de células com p53 mutante em indivíduos sem câncer de pele, reforça o papel da radiação solar como iniciadora deste tipo de malignidade. Isto pode ser observado no estudo de JONASON *et al.* (1996). Neste estudo, foram realizados ensaios imuno-histoquímicos e sequenciamento do DNA em amostras de pele humana normal, colhidas de indivíduos sem câncer de pele, para identificar e determinar a frequência de mutação p53 induzida pela radiação ultravioleta solar. Pode-se verificar que amostras de diferentes localizações anatômicas apresentavam queratinócitos com mutação no p53, e que a frequência e o tamanho dos clones dependia do grau de exposição ao sol, sendo máxima em áreas cronicamente expostas. Mesmo em áreas do corpo normalmente cobertas foram encontradas mutações no p53. Outro achado importante desse

estudo, foi a confirmação de uma pressão seletiva da radiação solar, que favorece as células mutantes em detrimento das células normais, a qual caracterizaria a fase da promoção na carcinogênese cutânea.

No caso específico do melanoma, os ensaios imuno-histoquímicos têm conduzido a resultados bastante variáveis: desde uma expressão aumentada da proteína p53 em praticamente todos os espécimes analisados [AKSLEN e MORKVE 1992], até uma proporção mínima de positividade nos espécimes [RO *et al.* 1993]. Entretanto, a média tem ficado em torno de 18 a 32% dos espécimes apresentando a superexpressão da proteína p53 [ESSNER *et al.* 1998; WHITEMAN *et al.* 1998; ZERP *et al.* 1999]. A grande variabilidade observada poderia estar associada à origem do espécime (o tumor primário apresenta maior proporção de positividade do que o metastático), a localização anatômica da lesão (cabeça e pescoço apresenta maior positividade) e grau de agressividade (maior sobrevivência entre aqueles com positividade).

Esta variabilidade também apontaria para outros genes como sendo igualmente alvos de mutação induzida pelo ultravioleta. Esta associação tem sido observada em estudos identificando mutações no proto-oncogene N-*ras* e no gene supressor de tumor CDKN2A [JIVESKOG *et al.* 1998; MILLIGAN *et al.* 1998].

PAVEY *et al.* (1999), efetuando a análise imuno-histoquímica de amostras de pele de recém-nascidos irradiadas *in vitro* com UVB e UVC, detectaram uma expressão aumentada da proteína p16 tanto nos melanócitos quanto nos queratinócitos seguindo a irradiação. O estudo

conduzido por MILLIGAN *et al.* (1998) detectou expressão aumentada de p16 normal, mutação no gene CDKN2A e aumento de estruturas nucleares aberrantes (danos não reparados ao DNA).

A mutação no gene N-ras foi analisada por JIVESKOG *et al.* (1998) em melanomas primários de regiões anatômicas expostas e não expostas ao sol. Os autores encontraram que a mutação neste gene é mais freqüente em áreas anatômicas expostas ao sol, sendo a freqüência mais alta observada para os melanomas nodulares de cabeça e pescoço (60%), e a mais baixa para os de áreas não expostas.

A relação causal entre a exposição à radiação ultravioleta e o desenvolvimento de lesões melanocíticas, foi estabelecida por meio de experimentos com modelos animais. Nestes experimentos a irradiação da pele de cobaias [LEY *et al.* 1989; LEY 1997] ou de pele humana enxertada [ATILLASOY *et al.* 1998] resultou na indução lesões pré-cancerosas e de melanoma.

LEY *et al.* (1989), conduziram experimento em cobaias (*Monodelphis domestica*), no qual se aplicava à pele um regime de irradiação crônica com ultravioleta (3 vezes por semana, durante 70 semanas). Durante o curso do experimento as cobaias desenvolveram hiperplasia melanocítica e, passadas 100 semanas, em 22% das cobaias sobreviventes ocorreu a indução de tumores melanóticos nas áreas hiperplásicas, apresentando-se três deles com metástases em linfonodos.

Em um outro experimento com *Monodelphis domestica* [LEY 1997], foram estudados os efeitos da radiação UVA e UVB separadamente, sendo as cobaias submetidas a um regime de irradiação crônica (3 vezes por semana, durante 81 semanas). Também neste estudo, durante o curso do experimento as cobaias irradiadas com UVB e as com UVA desenvolveram hiperplasia melanocítica, e embora a prevalência para o UVB fosse um pouco maior do que a para o UVA, a diferença encontrada não foi significativa. LEY (1997) concluiu que estes resultados indicariam que ambas as radiações apresentam igual potencial para indução de melanoma, considerando que em seu estudo anterior com o mesmo tipo de animal o melanoma se desenvolveu nestas áreas hiperplásicas.

A comprovação da capacidade da radiação ultravioleta para induzir melanoma veio por meio do experimento de ATILLASOY *et al.* (1998). Neste ensaio, amostras de pele humana de recém-nascido foram enxertadas em ratos, e expostas à radiação UVB em regimes de irradiação crônica pura (3 vezes por semana, durante 12 meses) e irradiação combinada com aplicação tópica prévia de DMBA (carcinogênico químico). Ao curso do experimento, produziu-se, em pele humana, lentigo solar (23% a 38% das cobaias), hiperplasia melanocítica (66% a 77% das cobaias) e melanoma nodular (uma cobaia). ATILLASOY *et al.* (1998) concluíram que este experimento demonstrava a capacidade da irradiação crônica da pele com UVB de induzir lesões melanocíticas humanas, incluindo o melanoma.

1.4 O Melanoma Cutâneo e a Depleção da Camada de Ozônio

O ozônio estratosférico é produzido pela reação da radiação ultravioleta solar com o oxigênio molecular oriundo da troposfera (camada próxima à superfície). A formação do ozônio é o resultado da reação química de recombinação, na presença de um catalisador (normalmente, o nitrogênio), do oxigênio molecular com o oxigênio livre gerado na fotodecomposição do oxigênio molecular pela radiação UVC solar.

A espessura da camada de ozônio é bastante variável, sendo uma função da latitude, altitude, período do dia e estação do ano. A distância entre a camada de ozônio e a superfície da Terra não é uniforme, sendo menor nos pólos e maior no Equador [GRIBBIN 1988].

A destruição do ozônio decorre da sua fotodecomposição pela radiação UVB solar (comprimentos de onda de 230 a 290 nm), com a formação de oxigênio livre, o qual reage rapidamente com outra molécula de oxigênio, gerando uma nova molécula de ozônio.

Dentro da dinâmica do sistema químico estratosférico, o ozônio está constantemente sendo produzido e destruído. Este equilíbrio delicado, de constante destruição e produção de ozônio na estratosfera, foi grandemente perturbado pelas atividades humanas, principalmente as de alta tecnologia, que começaram a injetar na estratosfera compostos químicos que reagem eficazmente com o ozônio, destruindo-o [JOHNSTON 1971; CICERONE *et al.* 1974; LOVELOCK 1974; MOLINA e ROWLAND 1974; HILLS *et al.* 1987].

Os compostos químicos inseridos por ação antropogênica incluem radicais livres tais como cloro [CICERONE et al. 1974; LOVELOCK 1974; MOLINA e ROWLAND 1974], bromo [HILLS et al. 1987] e óxidos de nitrogênio [JOHNSTON 1971], os quais desencadeiam reações químicas altamente destrutivas para a camada de ozônio. Nestas reações, o radical livre atua como catalisador, sendo posteriormente devolvido à atmosfera, podendo então reagir com o ozônio por diversas vezes até formar um composto mais estável e ser removido da estratosfera.

Uma das primeiras atividades humanas a injetar radicais livres na estratosfera foi o transporte aéreo por meio de aviões supersônicos [JOHNSTON 1971]. Neste tipo de voo, a aeronave faz seu percurso no interior da estratosfera (altitude maior ou igual a 15 km), aspirando grande volume de ar por meio dos seus motores e liberando óxido de nitrogênio. Outra atividade humana também com potencial para causar dano à camada de ozônio, é o ônibus espacial (*Challenger*). Ao longo de sua trajetória na estratosfera, a queima do combustível sólido vai liberando ácido clorídrico (HCl), o qual se decompõe liberando o radical livre cloro [GRIBBIN 1988]. Apesar dessas duas atividades apresentarem um potencial de dano à camada de ozônio, na prática isto é minimizado pela sua relativa baixa frequência.

As atividades humanas de maior impacto sobre a camada de ozônio são aquelas envolvendo os clorofluorocarbonos (CFCs), os *Halons* e os carbonos clorados, por se darem em larga escala e serem amplamente disseminadas. Estes compostos são quimicamente inertes (não são

facilmente degradados), insolúveis em água (não são dissolvidos pelos oceanos e nem removidos pela chuva) e altamente voláteis (concentram-se rapidamente na troposfera). Tais características implicam em um risco elevado para a camada de ozônio, pois estes compostos, ao não serem removidos por nenhum processo natural, podem ascender livremente. Ao atingirem a estratosfera são decompostos pelo UVC solar (comprimentos de onda entre 175 e 220nm), liberando o radical livre cloro, o qual destrói continuamente o ozônio até ser removido por reações com dióxido de nitrogênio e água, formando nitrato de cloro e ácido clorídrico [CICERONE *et al.* 1974; LOVELOCK 1974; MOLINA e ROWLAND 1974].

O esgotamento acentuado do ozônio (“buraco de ozônio”) na região da Antártida foi descoberto em 1985, quando Farman e outros investigadores do *British Antarctic Survey*, registraram uma área apresentando grandes perdas de ozônio estratosférico. Ao compararem as medições de ozônio dos anos anteriores com a concentração de carbonos halogenados, correlacionaram a depleção do ozônio com o aumento da concentração destes compostos e demonstraram, por meio de modelagens, a dinâmica da destruição do ozônio pelo cloro [FARMAN *et al.* 1985].

A formação destas áreas de grande depleção do ozônio estratosférico depende, principalmente, da combinação de dois fatores: a formação do vórtex polar e o resfriamento da estratosfera. O vórtex polar possibilita o confinamento e o acúmulo de nitrato de cloro e ácido clorídrico, gerados em médias latitudes, na Antártida [SCHOEBERL 1988; LEHMANN 1995]. ○

outro fator, o resfriamento da estratosfera, leva a formação das nuvens estratosféricas polares, nas quais ocorrem as reações químicas com os compostos de cloro acumulados, levando a liberação do radical livre cloro [PYLE 1988; SCHOEBERL 1988; THRUSH 1988; LEHMANN 1995]. Tanto a formação do vórtex quanto o resfriamento da estratosfera são fortemente influenciados pelo aquecimento global da Terra (efeito estufa).

Durante o inverno, o cloro livre se acumula na estratosfera, e quando a primavera polar se inicia (mês de Agosto), a incidência de radiação ultravioleta solar faz com este radical comece a decompor as moléculas de ozônio. O período de maior destruição da camada de ozônio, na região Antártica, ocorre entre o fim de Setembro e o começo de Outubro. À medida que a estratosfera se aquece o vórtex se enfraquece, permitindo a entrada de correntes oriundas de médias latitudes, as quais injetam ozônio e dióxido de nitrogênio (importante para a remoção do cloro livre) [PYLE 1988; SCHOEBERL 1988; THRUSH 1988; LEHMANN 1995].

Desde a sua gênese, no final dos anos 70s, o buraco na camada de ozônio tem aumentado, a cada ano, em profundidade e área, sendo este aumento mais acentuado a partir de 1986. Medições da coluna de ozônio, demonstram que desde 1989 o buraco vem cobrindo áreas cada vez mais extensas (tão grandes quanto 14.000.000 km² – aproximadamente o tamanho do continente Antártico), e com os níveis de ozônio caindo até 70% abaixo dos níveis existentes na década de 60 [STOLARSKI *et al.* 1992].

Como a camada de ozônio é um importante atenuador da radiação UVB solar a sua redução implica em um aumento crescente da intensidade

do UVB na superfície da Terra. FREDERICK e SNELL (1988), considerando o decréscimo de 65% na camada de ozônio, observado na primavera de 1987, estimaram os níveis de UVB para a região Antártica na latitude 78°S. Os autores encontraram que esse decréscimo na coluna de ozônio implicaria em um aumento de 2,2 na irradiância de UVB de 315nm, e de 14 para UVB de 305nm nesta localidade.

Dados recentes revelam que em Setembro de 2000, foram atingidos os níveis mais baixos de ozônio já registrados para a região Antártica, com a zona de depleção de ozônio atingindo uma área de 28.300.000 km² (3 vezes maior que a extensão territorial do Estados Unidos) [WMO 2000a]. Embora neste período o buraco de ozônio tenha começado a se dissipar mais cedo do que nos anos anteriores, ocorreu o seu deslocamento em direção ao extremo sul da América do Sul. Este avanço resultou em níveis de radiação UVB típicos de regiões tropicais em regiões habitadas do extremo sul (Rio Grande na Argentina e Punta Arenas no Chile), por um período de 1 semana [WMO 2000a].

Em áreas situadas a médias latitudes no Hemisfério Sul, tais como Austrália e Nova Zelândia, tem-se demonstrado o avanço da zona de depleção de ozônio oriundo da região Antártica. Isto evidenciaria que o esgotamento do ozônio ocorrendo durante a primavera na Antártida pode afetar outras regiões do Hemisfério Sul [ATKINSON 1989].

Em virtude das condições menos favoráveis para formação de nuvens estratosféricas polares, era considerado pouco provável a produção de um esgotamento do ozônio estratosférico no Ártico tão dramático quanto o

observado na Antártida. Porém as alterações climáticas ocorridas no planeta, introduziram modificações importantes, as quais levaram a ocorrência de temperaturas mais baixas do que o usual no inverno Ártico de 1992-1993. Como resultado, foi detectada uma depleção de 20% do ozônio da baixa estratosfera, entre Fevereiro e Março de 1993 [MANNEY 1994]. A mudança climática de maior influência sobre a depleção do ozônio é a adição antropogênica de dióxido de carbono. Este composto é responsável pelo aquecimento global, o qual causa o resfriamento da estratosfera e favorece os processos de remoção de nitrogênio (composto fundamental para a recuperação da camada de ozônio) [WAIBEL *et al.* 1999].

Até o momento a depleção do ozônio estratosférico em outras latitudes não foi tão dramática quanto a observada na região Antártica. Entretanto, isto não significa que o impacto sobre a população humana seja menor, se levar em conta que em latitudes mais baixas os níveis de radiação ultravioleta solar são mais elevados e existe um maior adensamento populacional. Estimativas das doses de UVB, em consequência do decréscimo do ozônio estratosférico, indicam que uma pequena redução ocorrida no Equador proporcionaria um aumento do UVB biologicamente efetivo tão grande quanto nas altas latitudes [LLOYD 1993].

Estudos da tendência temporal das concentrações de ozônio estratosférico têm demonstrado grandes taxas de perdas em médias latitudes, embora menos pronunciadas que na região polar.

HEATH (1988), estudando as observações de satélite da coluna de ozônio no período de 1970 a 1986, encontrou a maior redução global do ozônio para os anos de 1978 a 1986, as taxas de decréscimo mais elevadas para as regiões Antártica (2,6% por ano) e Ártica (1,6% por ano), e a maior contribuição das médias latitudes para a depleção global do ozônio, com áreas apresentando grandes taxas de decréscimo, a partir de 1983.

STOLARSKI *et al.* (1992), ao analisarem a tendência do ozônio estratosférico, encontraram que de 1978 a 1991 a coluna total de ozônio decresceu na maior parte do globo, apresentando no Hemisfério Sul uma redução de 10 a 25% por década nas latitudes 80°S-60°S, 4 a 6% por década na latitude 40°S, 2% por década na latitude 20°S e menos de 1% por década próximo ao Equador.

O aumento na intensidade do UVB, em decorrência da depleção do ozônio estratosférico, tem sido evidenciado em estudos conduzidos em ambos os Hemisférios.

Na Escócia (56° N, 4° O) MOSELEY e MACKIE (1997), detectaram em 1996 um aumento do UVB, em relação a 1995, sem concomitante aumento do UVA, compatível com a depleção de ozônio estratosférico observada na localidade.

BLUMTHALER e AMBACH, realizaram medições de radiação ultravioleta solar nos Alpes Suíços (áreas com menor concentração de aerossóis do que as urbanas) e encontraram, para o período de 1981 a 1989, uma tendência de aumento na intensidade do UVB, com uma taxa de

aumento de 1,1% ao ano, em concordância com a depleção de 4% do ozônio estratosférico de 1969 para 1988, medida na Suíça.

Em Toronto (44°N), medições de UVB, realizadas no período de 1989 a 1993, indicaram um aumento da intensidade de UVB em 1993 em relação ao detectado em 1989, consistente com o que seria esperado a partir das tendências observadas para o ozônio para a região do Canadá [KERR e MCELROY 1993].

KIRCHHOFF *et al.* (1997), medindo os níveis da radiação UVB em 1992 na cidade de Punta Arenas (53° S), durante a passagem do buraco da camada de ozônio em Outubro, registraram níveis de UVB 10 vezes mais elevados do que os normalmente esperados neste mês. Estes níveis resultaram em um aumento da radiação biologicamente efetiva para eritema de 70 mW/m² para 180 mW/m². Os valores encontrados da depleção do ozônio para Punta Arenas (Chile), foram de 2 a 5 vezes maior do que a média global prevista em outros estudos para esta latitude.

Considerando a depleção do ozônio estratosférico, ocorrida nas últimas décadas, e o conseqüente aumento nos níveis de UVB, foram construídos modelos para estimar a porcentagem de aumento nos casos de câncer de pele em decorrência deste aumento. MOAN e DAHLBACK (1992), estimaram que um decréscimo de 10% no ozônio estratosférico implicaria em um aumento na incidência de melanoma de 19% (homem) a 32% (mulher) na Noruega, considerando nestas estimativas o padrão de exposição intermitente para ambos os gêneros. MADRONICH e GRUIJL

(1994), estimaram que a depleção do ozônio estratosférico implicaria em um aumento, no Hemisfério Sul, de 2,5 a 8,9% (5°S a 45°S) na dose efetiva para câncer de pele. Em outro estudo foi estimado um aumento de 0,6% na incidência de melanoma cutâneo para cada 1% de decréscimo do ozônio [GRUIJL e VAN DER LEUN 1995].

A assimetria hemisférica na distribuição do ozônio e a órbita elíptica da Terra, fazem com que os níveis de radiação ultravioleta solar sejam mais elevados no Hemisfério Sul, quando comparado ao Norte. Além desses fatores, a depleção do ozônio estratosférico é mais grave no Hemisfério Sul, implicando em um aumento ainda maior dos níveis de radiação ultravioleta B. Desse modo, o impacto da redução do ozônio em relação ao aumento da incidência de tumores cutâneos seria mais acentuado no Hemisfério Sul. Estimativas conduzidas por MCKENZIE e ELWOOD (1990) indicam que os níveis de ultravioleta de 307nm na Nova Zelândia (45°S), são 13% maiores que os níveis à mesma latitude no Hemisfério Norte. MCKENZIE e ELWOOD (1990) também verificaram, nos anos 80s, um aumento de 5 a 10% nos níveis de radiação ultravioleta de 307nm e 20% para 302nm, em consequência da depleção do ozônio estratosférico. Segundo os autores, o aumento da intensidade de UVB, em decorrência da depleção do ozônio, ainda não estaria se refletindo sobre incidência de melanoma, pela iniciação do tumor. Entretanto, estaria influenciando na expansão clonal das células já iniciadas, atuando na fase de promoção do tumor.

Outro fator que poderia agravar ainda mais este quadro seria o controle mais eficaz de emissões atmosféricas antropogênicas em áreas

urbanizadas. Isto decorre do fato que esses aerossóis, tal como o dióxido de enxofre, produzem um decréscimo de 5 a 18% na radiação UVB solar incidente sobre áreas urbanas poluídas, contrabalançando assim o incremento nos níveis dessa radiação introduzido pela depleção do ozônio estratosférico [LIU *et al.* 1991].

1.5 Incidência e Mortalidade por Melanoma Cutâneo e o Local de Residência

O efeito do gradiente da latitude na ocorrência do melanoma foi primeiro tratado em estudo publicado na Austrália [LANCASTER, 1956], o qual ressaltava o aumento da mortalidade com a diminuição da latitude. Este efeito fica mais evidenciado em países onde a população é mais homogênea e predominantemente branca.

Em países como a Nova Zelândia [BULLIARD *et al.* 1994] e Estados Unidos [ELWOOD *et al.*, 1974; FEARS *et al.* 1976], tem-se observado que a ocorrência do melanoma é menor nas regiões localizadas em latitudes mais altas (mais ao norte, no Hemisfério Norte, e mais ao sul, no Hemisfério Sul), quando comparadas a localidades mais próximas ao Equador.

ELWOOD *et al.* (1974), estudando a correlação entre a latitude de residência e a mortalidade por melanoma para o Canadá e Estados Unidos, encontraram que a mortalidade decrescia com o aumento da latitude, sendo esta correlação altamente significativa. Os autores obtiveram uma

porcentagem de mudança por grau de latitude de 4,12% para homens e 3,37% para mulheres.

Na Nova Zelândia, BULLIARD et al. (1994) em um estudo de incidência e mortalidade por melanoma na população não-Maori, encontraram um gradiente do norte para o sul, obtendo coeficientes de incidência duas vezes mais elevado na região Norte para o gênero masculino, e 50% mais elevado para o feminino, sendo a porcentagem de mudança por grau de latitude 6,03% para o gênero masculino e 5,33% para o feminino. O gradiente da latitude para a mortalidade não foi tão forte quanto o da incidência, mas ainda pode ser notado para ambos os gêneros, e a taxa de mudança por grau de latitude foi de 4,19% para homens e 1,74% para mulheres. Os autores concluíram que a diferença observada entre os gêneros poderia estar associada a diferentes padrões de comportamento em relação ao sol, nas regiões norte e sul do país.

GREEN e SISKIND (1983), estudando a incidência e mortalidade por melanoma em Queensland, não encontraram um aumento consistente dos coeficientes com a latitude. A maior diferença observada foi entre os coeficientes para a região litorânea e interior, com os coeficientes mais elevados no litoral. Os autores sugerem que a ausência de correlação com a latitude poderia ser decorrente de uma cobertura de nuvens maior e verões chuvosos na região norte (baixas latitudes), o que resultaria em uma atenuação da radiação ultravioleta incidente. Outro estudo conduzido na Austrália, considerando áreas geográficas maiores, obteve a correlação com a latitude, tendo encontrado coeficientes mais altos, para ambos os gêneros,

na localidade correspondentes às latitudes mais baixas [JONES et al. 1992]. JONES et al. (1992), encontraram uma porcentagem de mudança por grau de latitude de 3,26% para homens e 0,64% para mulheres.

O padrão observado nestes estudos estaria apontando para uma possível associação entre a exposição ao sol e o desenvolvimento do melanoma, considerando-se que em latitudes mais baixas, próximas ao Equador, os níveis de radiação ultravioleta solar são mais elevados.

A influência do local de residência sobre incidência e mortalidade por melanoma foi também avaliada por meio de estudos de migração. Neste tipo de estudo tem-se observado que o risco de desenvolver o melanoma aumenta para aqueles que migram de regiões localizadas a altas latitudes para as a baixas latitudes, sendo o risco maior quando a migração ocorre em idades inferiores a 15 anos e quando o tempo de permanência é maior [KHLAT et al. 1992, DENNIS et al. 1996, AUTIER et al.1997, CZARNECKI 2000].

KHLAT et al. 1992, estudando os óbitos ocorridos na Austrália, no período de 1964 a 1985, observaram um decréscimo na mortalidade com a latitude de residência. Em relação ao local de origem, os autores encontraram que para os imigrantes originários do norte e centro da Europa quanto menor a idade de chegada na Austrália maior era o risco, e ao imigrarem com idade inferior a 15 anos apresentavam um risco similar ao de um australiano nativo. Também para estas regiões de origem, o imigrante com maior tempo de permanência na Austrália apresentaria um risco maior

de desenvolver o melanoma. Este padrão não foi observado para os imigrantes oriundos do sul da Europa e da Ásia, sendo que em relação a este último grupo algumas semelhanças com os norte e centro europeus se deveria ao fato de serem esses imigrantes descendentes de europeus.

AUTIER *et al.* (1997), em um estudo caso-controle multicêntrico, abrangendo a Bélgica, França e Alemanha, encontraram que o risco de desenvolver melanoma era maior para aqueles que viveram por mais de 1 ano em áreas ensolaradas e chegaram a estas localidades antes de 1950, sendo que o risco aumentaria em função do tempo de permanência. Os autores também encontraram que o risco era maior quando a chegada se dava antes dos dez anos de idade. O efeito destas variáveis foi sinérgico, sendo o risco maior observado para aqueles que chegaram antes de 1950, quando tinham menos de 10 anos de idade. Entre os que residiram em localidades com maior insolação, quando a residência era acompanhada do desejo de adquirir o bronzamento da pele, o risco de desenvolver melanoma se tornava ainda mais elevado.

Também a prevalência de lesões precursoras de melanoma é influenciada pelo local de residência, como foi demonstrado em estudo conduzido no Estado de Washington por DENNIS *et al.* (1996). Neste estudo foi estimado o risco de desenvolver múltiplos nevos associado ao local de residência em diferentes fases da vida, e se obteve que a idade tardia de migração e o tempo curto de permanência estavam associados a um risco mais elevado de desenvolver múltiplos nevos. Os autores encontraram um risco aumentado de desenvolver múltiplos nevos entre aqueles residentes

em localidades a baixas latitudes à época do nascimento, durante a infância, adolescência e durante a maior parte da vida. O risco mais elevado foi encontrado para residência em localidades com elevada insolação, clima mais quente e situadas próximas ao Equador. Dentre os fatores analisados, o que melhor predisse o desenvolvimento de múltiplos nevos, foi a temperatura máxima diária da localidade de residência durante a vida, posto que os indivíduos apresentando o risco mais elevado residiram em áreas mais quentes. Os autores sugerem que a residência em localidade com temperatura diária mais elevada implicaria em um engajamento maior em atividades ao ar livre e na adoção de vestimentas que mantenham áreas mais extensas do corpo descobertas aumentando a exposição da pele à radiação ultravioleta solar.

1.6 Distribuição Anatômica dos Melanomas Cutâneos

Estudos de base populacional conduzidos na Noruega [MAGNUS 1981], Dinamarca [OSTERLIND *et al.* 1988], Escócia [MACKIE *et al.* 1992], Estados Unidos [ELDER 1995, HALL *et al.* 1999] e Suécia [KARLSSON *et al.* 1998] têm demonstrado que as áreas do corpo de maior ocorrência de melanoma cutâneo são o tronco para o gênero masculino e os membros inferiores para o feminino.

MAGNUS (1981), estudando os dados de incidência de melanoma na Noruega, no período de 1955 a 1977, encontrou predominância de lesões no tronco (6,0 por 100.000, em 1977) para o gênero masculino, e membros

inferiores (3,3 por 100.000, em 1977) para o feminino, sendo a tendência de aumento mais acentuada para estas localizações anatômicas.

OSTERLIND *et al.* (1988), ao analisarem um total de 2376 casos de melanoma ocorridos na Dinamarca entre 1978 e 1982, observaram que os coeficientes de incidência mais elevados correspondiam ao tronco (2,9 por 100.000) em homens e os membros inferiores (3,8 por 100.000) em mulheres. Os autores também observaram que para as lesões ocorrendo no tronco a região predominante era a dorsal, em ambos os gêneros. Esta distribuição anatômica (tronco em homens e membros inferiores em mulheres), permanece mesmo quando é considerada a representatividade da área corpórea em que se manifestam as lesões. A incidência relativa por unidade de área superficial foi mais elevada para costas (19,5 por 100.000) em homens e pernas (17,6 por 100.000) em mulheres. Neste estudo o melanoma em lentigo maligno foi incluído, porém a predominância era do tipo histológico disseminativo superficial (72% dos casos).

Na Escócia, para um total de 3903 melanomas registrados no período de 1979 a 1989, MACKIE *et al.* (1992) obtiveram o maior coeficiente de incidência para lesões se desenvolvendo no tronco (2,5 por 100.000 em 1989) em homens, e nas pernas (4,0 por 100.000 em 1989) em mulheres. Em relação ao tipo histológico, os autores encontraram que 70% das lesões ocorrendo no tronco e pernas correspondem a melanomas disseminativos superficiais, e 50% daquelas ocorrendo em cabeça e pescoço são do tipo melanoma em lentigo maligno.

Os estudos populacionais conduzidos nos Estados Unidos [ELDER 1995, HALL *et al.* 1999], abrangendo períodos de 15 a 20 anos, obtiveram resultados semelhantes, com a preponderância do tronco sobre as demais áreas anatômicas (6,7 por 100.000) para o gênero masculino e os membros inferiores (3,7 por 100.000) para o gênero feminino.

Na Suécia KARLSSON *et al.* (1998), estudaram 177 casos de melanoma em indivíduos com idade entre 12 e 19 anos, registrados no período de 1973 a 1992, e encontraram um padrão de distribuição anatômica similar ao da população como um todo. Entre os indivíduos do gênero masculino a maioria das lesões ocorre no tronco, e entre os do gênero feminino ocorre nos membros inferiores.

Entretanto, quando se analisa a tendência temporal, se observa um crescimento maior para outras áreas anatômicas. MAGNUS (1981), observou um crescimento maior para lesões de tronco feminino, cuja incidência se aproxima da obtida para os membros inferiores. No Canadá, BULLIARD *et al.* (1999) encontraram o maior aumento da incidência para os melanomas ocorrendo em membros superiores e tronco, para ambos os gêneros. Na tendência temporal da incidência nos Estados Unidos também se observa um maior aumento para os melanomas ocorrendo nos membros superiores para ambos os gêneros [CHEN *et al.* 1994].

O aumento incidência de melanoma no tronco e membros, tem sido considerado como sugestivo da influência da exposição intermitente ao sol

na gênese do melanoma. Não obstante, dados conflitantes com essa hipótese, apontando também para um padrão de exposição crônica, foram obtidos por GREEN *et al.* (1993), FRANCHESCHI *et al.* (1996), BULLIARD *et al.* (1997) e BUETTNER e RAASCH (1998). Nestes estudos os coeficientes de incidência mais altos correspondem ao tronco em homens e membros inferiores em mulheres, porém quando ajustados pela área superficial do corpo circunscrita pelas localizações anatômicas, o padrão se modifica.

FRANCESCHI *et al.* (1996), ao ajustarem os coeficientes de incidência de melanoma obtidos para os Cantões Suíços, encontraram para o gênero masculino a face como a região anatômica com maior incidência, com uma taxa por unidade de superfície de 37,4 por 100.000, seguida do tronco (13,0 por 100.000) e da área pescoço/orelhas/escalpo (9,7 por 100.000). Para o gênero feminino a face também corresponde ao maior valor da incidência por unidade de superfície (42,5 por 100.000), seguida dos membros inferiores (9,8 por 100.000) e membros superiores (9,3 por 100.000).

BULLIARD *et al.* (1997), estudando a incidência na Nova Zelândia e Canadá, ao efetuarem o ajuste pela área superficial, obtiveram, em ambos os Países, para gênero masculino, as orelhas (76,7 e 26,7 por 100.000) e a face (59,3 e 20,7 por 100.000) como as localizações anatômicas com maior incidência de melanoma. Para o gênero feminino as localizações apresentando os coeficientes mais altos foram a face (62,4 e 19,3 por 100.000) e as orelhas (30,0 e 6,7 por 100.000).

GREEN *et al.* (1993), em seu estudo da incidência de melanoma em Queensland para o período de 1979 a 1980, ao ajustarem os coeficientes pela área superficial da localização anatômica, encontraram que para o gênero masculino as regiões de maior incidência eram face (208,8 por 100.000), orelhas (138,8 por 100.000), pescoço (58,8 por 100.000) e ombros (41,8 por 100.000). Para as mulheres as localizações com maior incidência foram a face (192,5 por 100.000), pescoço (32,7 por 100.000), antebraço (29,3 por 100.000) e braço (25,6 por 100.000).

BUETTNER e RAASCH (1998), estudando a incidência de melanoma em Townsville (Austrália) para o período de 1996 a 1997, ao ajustarem os coeficientes, encontraram, para o gênero masculino, como localizações anatômicas predominantes o tronco posterior (224 por 100.000), o pescoço (201 por 100.000) e os ombros (156 por 100.000). Para o gênero feminino as áreas apresentando os maiores valores foram pescoço (249 por 100.000), tronco posterior (185 por 100.000) e face (117 por 100.000).

Uma das explicações possíveis seria atribuir estes resultados à maior densidade, nestas localizações, dos subtipos predominantes em exposições crônicas, tal como o lentigo maligno e o melanoma em lentigo maligno. Nestes estudos o lentigo maligno e o melanoma em lentigo maligno foram incluídos na análise, e embora estas lesões predominem na região da cabeça/pescoço, as localizações extrafaciais mais frequentes são o tronco de homens e membros inferiores de mulheres, como ocorre para outros subtipos [COX *et al.* 1998]. Além disso, mais de 70% das lesões são dos subtipos disseminativo superficial e nodular. E desse modo o adensamento

dessas lesões em localizações cronicamente expostas por si só não explicaria este resultado.

Outra explicação possível é de que a localização anatômica estaria relacionada com a localidade de residência da população estudada, ou seja, nas latitudes mais altas onde a insolação é mais baixa as exposições intermitentes predominariam, e em países com maior grau de insolação isto perderia a importância prevalecendo um padrão de exposição crônica. Entretanto, os estudos de BULLIARD *et al.* (1997) e FRANCESCHI *et al.* (1996) não corroboraram com esta hipótese. No primeiro estudo, ao se comparar a distribuição do melanoma por localização anatômica na Nova Zelândia e Canadá, as áreas do corpo mais constantemente expostas corresponderam às com maior densidade de lesões nos dois países. No segundo, realizado nos Cantões Suíços, região com baixo grau de insolação, também a face foi a localização anatômica com maior densidade de lesões.

A explicação considerada por muitos autores como a mais plausível é que a distribuição anatômica do melanoma seria influenciada pelos fatores ambientais, relacionados ao grau de insolação e níveis de radiação ultravioleta solar e estilo de vida da população. Esta hipótese é reforçada quando a análise da localização da lesão é efetuada segundo a coorte de nascimento, onde é bastante sugestivo o achado que as áreas mais cronicamente expostas predominam em coortes mais velhas, e as intermitentemente expostas, em coortes mais jovens, demonstrando que

para o melanoma o efeito da coorte de nascimento parece ser muito importante [MAGNUS 1981; CHEN *et al.* 1994, ELDER 1995, ELWOOD e GALLAGHER 1998, BULLIARD *et al.* 1999].

MAGNUS (1981) em seu estudo na Noruega observou um efeito da coorte de nascimento sobre a localização anatômica do tumor primário, sendo tronco e membros inferiores predominantes para as coortes mais jovens, e cabeça/pescoço para as coortes mais velhas. ELDER (1995), nos Estados Unidos, também observou um aparente efeito da coorte de nascimento sobre lesões ocorrendo no tronco para ambos os gêneros, sendo o pico de incidência para as mulheres, em comparação com os homens, em idade inferior (40 anos comparado 70 anos para os homens). Este resultado sugeriria um aumento em cortes mais jovens de lesões nesta região anatômica.

BULLIARD *et al.* (1999), analisando a tendência do melanoma no Canadá, ajustaram o modelo para o efeito da coorte de nascimento, e encontraram que o maior aumento da incidência entre os homens foi para membros superiores (5,72% ao ano), tronco (5,62% ao ano) e cabeça/pescoço (4,62% ao ano). Para o gênero feminino as localizações com maior taxa de aumento foram membros superiores (4,27% ao ano), tronco (3,60% ao ano) e membros inferiores (3,27% ao ano).

Resultados similares foram encontrados por CHEN *et al.* (1994) em seu estudo da incidência de melanoma em Connecticut. Nesta análise, ao ajustarem o modelo pelo efeito da coorte de nascimento, os autores encontraram que, para o gênero masculino, as localizações anatômicas com

maior taxa de aumento eram membros superiores (7,3% ao ano) e tronco (6,5% ao ano). Para o gênero feminino o maior aumento obtido foi para membros superiores (6,3% ao ano) e membros inferiores (4,4% ao ano).

ELWOOD e GALLAGHER (1998), em seu estudo sobre a incidência de melanoma no Canadá, encontraram que para homens com idade inferior a 49 anos predominavam as lesões nas costas, abdômen e braço, e para aqueles com idade superior a 50 anos, as regiões da orelha, face e pescoço. Para as mulheres com idade inferior a 49 anos as localizações predominantes eram costas, braço e perna, e para aquelas com idade superior a 50 anos eram face, braço e perna. Ao agruparem as localizações pelo grau de exposição ao sol, excluindo o subtipo melanoma em lentigo maligno, os autores encontraram que, em ambos os gêneros, entre os indivíduos mais jovens (idade menor ou igual a 49 anos) predominavam as áreas com exposição intermitente, e entre os mais velhos (idade superior a 49 anos) as áreas com exposição máxima.

O padrão observado para a incidência de melanoma por localização anatômica, parece ser compatível com a magnitude da dose recebida por estas áreas durante atividades ao ar livre. Ao subdividir as áreas anatômicas, se observa que no tronco as áreas com maior aumento da incidência são tórax superior e dorso superior, nos membros superiores são ombros e braços, na cabeça/pescoço são nuca e orelhas, e nos membros inferiores são pernas [GREEN *et al.* 1993, BUETTNER e RAASCH 1998, ELWOOD e GALLAGHER 1998]. Algumas destas áreas correspondem

àquelas recebendo a maior dose de radiação ultravioleta solar, fato este evidenciado por medições da dose recebida em diferentes áreas do corpo quando expostas ao sol [DIFFEY *et al.* 1977, HERLIHY *et al.* 1994, GILES *et al.* 1995].

DIFFEY *et al.* (1977), usando um manequim para simular a exposição do corpo humano ao sol, encontraram as maiores doses relativas de ultravioleta para ombros, esterno, região cervical inferior e braço.

GILES *et al.* (1995), avaliaram a exposição à radiação ultravioleta solar de trabalhadores executando atividades ao ar livre, e encontraram que esses indivíduos recebiam 3 a 5 MEDs acima do recomendado para exposição ocupacional. Os autores também encontraram que o ombro correspondia à localização anatômica recebendo as maiores doses.

Em outro estudo conduzido na Austrália, HERLIHY *et al.* (1994), avaliaram a exposição à radiação ultravioleta solar em atividades de lazer, tais como tênis, navegação, natação, caminhada, golfe e jardinagem. Em todas as atividades avaliadas a área do corpo recebendo as maiores doses foram os ombros e as costas.

As mudanças de comportamento em relação ao sol observadas a partir da segunda metade do século XX [RANDLE 1997] implicaram na adoção de indumentárias menos protetoras (deixam descobertos ombros, braços, dorso superior, peito e nuca) e em maior exposição ao sol em atividades cotidianas e de lazer. Desse modo, as localizações anatômicas onde se tem observado um maior aumento da incidência de lesões poderiam

estar recebendo as doses agudas mais elevadas de radiação ultravioleta solar, em um padrão de exposição relativamente continuado.

1.7 As Características Individuais e o Melanoma Cutâneo

Diversos estudos epidemiológicos apontam como fatores de risco importantes para o desenvolvimento de melanoma o grau de pigmentação do indivíduo (determinado pela cor de cabelo, pele e olhos), a presença de múltiplos nevos, a propensão ao desenvolvimento de efélides, a história de queimaduras graves e a reação da pele quando exposta ao sol [ELWOOD *et al.* 1984, GREEN *et al.* 1985, ELWOOD *et al.* 1990, DUBIN *et al.* 1990, WHITE *et al.* 1990, WESTERDAHL *et al.* 1994; CRESS *et al.* 1995a e 1995b; HOLLY *et al.* 1995a e 1995b; CHEN *et al.* 1996, RÓDENAS *et al.* 1996, RÓDENAS *et al.* 1997, BATAILLE *et al.* 1998, CARLI *et al.* 1999].

ELWOOD *et al.* (1984), em estudo caso-controle de base populacional conduzido no Canadá, obtiveram como fatores de risco significantes para melanoma cor de olhos clara, cabelos ruivos ou loiros e tendência a queimar facilmente. Entretanto, a associação mais forte foi para cabelos loiros e pele clara, e o risco associado ao fototipo da pele diminuiu quando o modelo foi ajustado pelas características pigmentares. Em relação ao subtipo histológico, os autores encontraram uma associação um pouco mais forte entre esses fatores de risco e o melanoma disseminativo superficial.

Na Inglaterra [ELWOOD *et al.* 1990], um estudo caso-controle de base populacional com 195 casos de melanoma dos subtipos disseminativo superficial e nodular, encontrou como fatores de risco contribuindo para o

desenvolvimento de melanoma o número de nevos nos braços e a densidade de efélides na face e braços. Embora a associação entre os fatores cor de cabelos ruiva ou clara, tendência para queimar facilmente e história de queimadura (idades entre 8 a 12 anos), e o risco de desenvolver melanoma fosse forte quando considerados individualmente, ao se ajustar o modelo pelo número de nevos e densidade de efélides, esses fatores perderam a significância, sugerindo estarem relacionados entre si e serem medidas indiretas da fotossensibilidade da pele.

DUBIN *et al.* (1990), conduziram um caso-controle de base hospitalar, consistindo de 289 casos e 527 controles, em Nova Iorque, e encontraram como maiores riscos para o desenvolvimento de melanoma a incapacidade de adquirir bronzeado, ter cor de cabelo ruiva e de olhos azul, propensão ao desenvolvimento de efélides e presença de múltiplos nevos.

WHITE *et al.* (1990), em estudo caso-controle de base populacional, consistindo de 256 casos e 273 controles, realizado em Washington, encontraram como fatores de risco cor de cabelo ruiva ou loira, número elevado de efélides na face, número elevado de nevos nos braços e sensibilidade ao sol (incapacidade de se bronzear e tendência a se queimar). Contudo ao ajustarem o modelo pela sensibilidade ao sol os fatores cor de cabelo e número de efélides, não mais se mostraram associados ao melanoma, sugerindo serem medidas indiretas da sensibilidade ao sol.

No caso-controle de base populacional conduzido em São Francisco, HOLLY *et al.* (1995a e 1995b) analisaram 452 mulheres com melanoma e

930 controles, com idade entre 25 e 59 anos, e encontraram como fatores de risco fortemente associados ao melanoma cabelos claros (ruivo, loiro ou castanho claro), olhos claros, pele clara, presença de efélides, múltiplos nevos, sensibilidade ao sol (incapacidade de se bronzear e tendência a se queimar) e história de queimaduras antes dos 12 anos. Ao ajustarem o modelo pelos fatores de risco identificados, os autores observaram que a cor de olhos e a presença de efélides não se mostravam mais associadas ao melanoma. O maior risco para desenvolvimento de melanoma foi obtido para mulheres apresentando múltiplos nevos, pele clara e cabelos ruivos (OR = 9,4 e IC = (5,8-15,5)). Segundo os autores estes fatores de risco estariam mais associados ao melanoma disseminativo superficial, por ser este o subtipo predominante no estudo (79% dos casos).

RÓDENAS *et al.* (1996) , em estudo caso-controle de base hospitalar conduzido no sul da Espanha, consistindo de 105 casos e 138 controles (idades entre 20 e 79 anos), incluindo todos os subtipos de melanoma, encontraram como fatores de risco mais fortemente associados ao melanoma o fototipo de pele I e II, a história de queimaduras graves, o número de efélides e a presença de múltiplos nevos. A associação para estes fatores de risco se manteve significativa mesmo após o ajuste pelos demais.

A grande variabilidade observada em relação a alguns dos fatores de risco mais comuns, tais como características fenotípicas e sensibilidade ao sol, poderia estar relacionada com etiologias ou susceptibilidades diferentes para

diferentes área anatômica. Corroborando esta hipótese estão os achados de CRESS *et al.* (1995b), no caso-controle de São Francisco com o subgrupo de 355 mulheres com o subtipo disseminativo superficial. Os autores encontraram que embora as lesões predominantes fossem nas pernas, esta localização apresentou uma associação fraca com os fatores de risco comumente identificados como marcadores para desenvolvimento de melanoma (pele e cabelos claros, múltiplos nevos, sensibilidade ao sol, queimaduras antes dos 12 anos e queimaduras graves durante o colegial). A área anatômica mais fortemente associada a estes fatores foi a região da cabeça/pescoço, seguida do tronco e dos ombros/braços. As lesões no tronco apresentaram uma forte associação com múltiplos nevos e queimaduras antes dos 12 anos, e as lesões nos ombros e braços com os fatores de risco restantes.

Essas variações na associação de fatores de risco com o melanoma em função da localização anatômica, também foram analisadas no estudo caso-controle de base populacional conduzido em Connecticut por CHEN *et al.* (1996). Os autores encontraram que os fatores de risco cor de cabelo ruiva ou loira, fototipo I ou II estavam mais fortemente associados às lesões ocorrendo em membros inferiores e tronco. A presença de múltiplos nevos foi mais fortemente associada com as lesões ocorrendo nos membros superiores, tronco e membros inferiores. Para a região da cabeça e pescoço apenas a cor de pele muito clara e a presença de efélides apresentaram associação mais forte com esta localização quando comparada às demais.

No estudo de CHEN *et al.* (1996), as diferenças na força de associação dos fatores de risco com localizações anatômicas específicas não foram tão marcantes como no estudo de CRESS *et al.* (1995b), possivelmente em decorrência de terem incluído ambos os gêneros e os outros subtipos de melanoma.

Outra explicação possível para a variabilidade na associação dos fatores de risco mais comuns e o melanoma, observada em diferentes estudos de caso-controle, seria a diferença entre os fatores de risco determinantes para aqueles com facilidade de se queimar e para aqueles com facilidade de se bronzear. Considerando esta hipótese, CRESS *et al.* (1995a), no caso-controle de São Francisco, agruparam os casos de melanoma disseminativo superficial segundo a tendência a se queimar ou a se bronzear. Os autores encontraram que para aqueles que se queimam e não se bronzear os fatores de risco mais importantes eram a cor de cabelo ruiva e a presença de múltiplos nevus, e para aqueles que se bronzear leve ou moderadamente eram a história de queimaduras (antes dos 12 anos e durante o colégio) e o uso de filtro solar nos últimos 5 anos.

A história de queimadura em idade inferior a 15 anos tem sido apontada como fator de risco importante para o desenvolvimento de melanoma, e a da fase adulta tem sido mostrada como de pouca relevância [ELWOOD *et al.* 1990, HOLLY *et al.* 1995, RÓDENAS *et al.* 1995]. Em sentido oposto a esta hipótese está o estudo conduzido na Suécia por WESTERDAHL *et al.* (1994). Neste estudo, foram analisados 400 casos de

melanoma, e encontrou-se, após o ajuste pelos demais fatores de risco, uma associação não significativa entre o desenvolvimento de melanoma e múltiplos episódios de queimadura grave antes dos 15 anos, e significativa após os 19 anos ($RR=2,2$ e $IC=(1,1;4,1)$). Para verificar se este resultado não estava sendo influenciado pelos indivíduos que tinham história de queimaduras graves antes dos 15 anos, os autores os excluíram da análise. Como resultado os autores obtiveram uma associação ainda mais forte, com um risco relativo igual a 6,8 (1,6;2,9) para mais de 5 episódios.

Não apenas a história de episódios de queimaduras graves se associa ao melanoma, mas também a frequência com que estas ocorrem pode ter forte influência sobre o seu desenvolvimento. Os múltiplos episódios poderiam ser importantes para a fase de promoção dentro da gênese do melanoma. GREEN *et al.* (1985) investigaram essa associação, em um caso-controle conduzido na Austrália, analisando 236 casos de melanoma (excluídos os subtipos melanoma em lentigo maligno e o acral lentiginoso). Os autores encontraram uma forte associação entre a ocorrência de múltiplos episódios de queimaduras graves e o desenvolvimento de melanoma, sendo que esse risco permanece elevado mesmo após o ajuste pela presença de múltiplos nevos.

Na maioria dos estudos epidemiológicos a presença de múltiplos nevos é apontada como um forte marcador para o desenvolvimento de melanoma. A exposição à radiação solar induz o aparecimento de novas

lesões. Em locais com graus de insolação variados a densidade de nevos e a força da associação entre esta e o melanoma seria diferenciada, o que explicaria diferenças observadas entre caso-controles conduzidos em países situados a diferentes latitudes. Para investigar essa hipótese, BATAILLE *et al.* (1998) conduziram dois estudos caso-controle, um na Austrália (insolação elevada) e o outro na Inglaterra (insolação baixa). Os autores encontraram que os nevos displásicos eram mais comuns entre os controles australianos do que entre os ingleses, e que a presença de nevos displásicos era fator de risco mais fraco na Austrália quando comparado à Inglaterra, sendo que para os nevos ocorrendo em áreas do corpo mais protegidas do sol os riscos foram praticamente iguais nos dois países. Os autores observaram que o fenótipo da síndrome de nevos displásicos era mais freqüente na Austrália do que na Inglaterra, e que enquanto na Austrália 96% dos melanomas eram atribuídos à presença deste fenótipo, apenas 16% o eram na Inglaterra. Os autores concluíram que as diferenças encontradas poderiam estar relacionadas a diferentes níveis de exposição solar, e que esta exposição teria um papel importante na indução de nevos displásicos em idade adulta.

Também tem sido sugerido que áreas anatômicas com maior densidade de nevos apresentariam maior risco de serem a localização de origem do melanoma. Assim, o nevo seria não apenas o marcador de susceptibilidade individual, mas também a lesão pré-cancerosa onde se daria a transformação maligna. Seguindo esta linha, RÓDENAS *et al.* (1997) analisaram, no caso-controle conduzido no sul da Espanha, os melanomas

segundo a sua localização anatômica. Os autores encontraram uma forte associação entre a presença de múltiplos nevos em uma área anatômica específica e o desenvolvimento de melanoma nesta mesma área, sendo esta relação é mais evidente para o melanoma disseminativo superficial.

Como apenas parte dos melanomas se origina em nevos transformados, tem sido sugerido que os melanomas surgindo em nevos transformados e os *de novo* não partilhariam os mesmos fatores de risco. Confirmando essa hipótese tem o estudo de CARLI *et al.* (1999), conduzido na Itália. Neste caso-controle, CARLI *et al.* (1999) analisaram as diferenças entre os indivíduos desenvolvendo melanoma em nevo melanocítico e aqueles cujos melanomas não se originaram nestas lesões (*de novo*). Os autores encontraram que os melanomas se originando em nevos transformados estavam fortemente associados à história de queimaduras freqüentes e à presença de múltiplos nevos adquiridos (associação mais forte do que com o melanoma *de novo*). Os fatores de risco mais importantes para o melanoma *de novo* foram cor de cabelo ruiva ou loira, pele clara, presença de efélides e múltiplos nevos adquiridos. Concluíram os autores que a ocorrência freqüente de queimaduras graves possivelmente propiciariam a transformação maligna dos nevos melanocíticos.

Os resultados destes estudos sugerem que a exposição continuada ao sol aumentaria a quantidade de nevos displásicos em áreas do corpo normalmente descobertas, com um risco mais elevado de desenvolvimento de melanoma nas áreas anatômicas com maior adensamento destes nevos,

e que os episódios de queimaduras graves freqüentes favoreceriam a transformação maligna dessas lesões.

1.8 Padrões de Exposição à Radiação Solar e o Melanoma Cutâneo

Ao contrário do carcinoma das células escamosas da pele, para o qual está bem estabelecida a associação entre um padrão específico de exposição ao sol e o seu desenvolvimento [KRICKER *et al.* 1994], para o melanoma isto ainda não está muito claro. Os achados dos estudos epidemiológicos têm sido bastante conflitantes. Isto decorre, em parte, da tentativa de se mensurar indiretamente, por meio de entrevistas, a exposição à radiação solar, acumulada ao longo da vida. Dependendo do instrumento de medida adotado pode-se até mesmo obter uma associação negativa, o que tem levado alguns autores a refutar a hipótese que relaciona a exposição solar ao desenvolvimento do melanoma.

Uma das hipóteses sugeridas é a que associa o melanoma à exposição intermitente e intensa ao sol da pele normalmente coberta e não-bronzeada. Este padrão de exposição poderia explicar a distribuição anatômica observada nas últimas décadas, em que se observa um aumento da incidência das lesões em áreas do corpo submetidas a regime de exposição intermitente [CHEN *et al.* 1994, ELWOOD e GALLAGHER 1998, BULLIARD *et al.* 1999].

Também apontaria nessa direção, as observações de que o risco aumenta segundo a classe socioeconômica, sendo maior para as classes

mais altas [KIRKPATRICK *et al.* 1990, ELWOOD *et al.* 1990, WHITE *et al.* 1994], e que a exposição ocupacional crônica teria um efeito protetor [ELWOOD *et al.* 1985, OSTERLIND *et al.* 1988b, NELEMANS *et al.* 1993, WALTER *et al.* 1998].

GALLAGHER *et al.* (1987) em estudo conduzido no Canadá, encontraram um aumento do risco segundo a classe sócio-econômica, sendo essa associação mantida mesmo após o ajuste do modelo pelas características fenotípicas e indicadores da exposição solar.

Resultados semelhantes foram obtidos em estudos realizados nos Estados Unidos [KIRKPATRICK *et al.* 1990, WHITE *et al.* 1994, PION *et al.* 1995]. KIRKPATRICK *et al.* (1990), estudando 1804 casos de melanoma, encontraram associação positiva entre condição sócio-econômica elevada e melanomas (excluído o subtipo melanoma em lentigo maligno) de áreas do corpo expostas intermitentemente ao sol, para homens com idade entre 30 e 69 anos. Entretanto, para idades superiores a 70 anos, ocorreu uma inversão, e pertencer a uma classe sócio-econômica mais elevada passou a ser um fator protetor.

WHITE *et al.* (1994), analisando os 256 casos de melanoma e 273 controles, com idades entre 25 e 65 anos, encontraram um aumento do risco de desenvolver melanoma com o aumento do nível educacional. O risco maior foi para indivíduos tendo o terceiro grau (graduação). A associação entre melanoma e nível educacional se manteve significativa mesmo após o ajuste pelas características constitucionais e indicadores de exposição solar. Para renda familiar, os autores não obtiveram o mesmo grau de

significância, porém observaram um aparente aumento do risco com o aumento da renda.

O aumento do risco em função do nível educacional também foi observado por GOODMAN *et al.* (1995). Neste estudo, os subgrupos foram criados a partir das ocupações, e representavam as categorias da variável treinamento/educação requerida para a respectiva ocupação. Os autores encontraram uma tendência bem definida e significativa de aumento do risco com o aumento da especialização, sendo o maior risco observado para indivíduos com doutorado.

Analisando 2780 casos e 8271 controles, PION *et al.* (1995) encontraram que, para o gênero masculino, o risco de desenvolver melanoma era maior para aqueles com rendimento mais alto quando comparado aos com baixo rendimento, observando a tendência de aumento do risco com o aumento do rendimento.

Na Inglaterra, ELWOOD *et al.* (1990) classificando a classe social pelo tipo de atividade laboral realizada, encontraram que o risco maior estava associado às ocupações não-manuais, sendo essa associação ainda significativa após o ajuste pelos demais fatores de risco. Os autores ao analisarem a classe social em relação ao tipo histológico, observaram que a associação mais forte era para o subtipo disseminativo superficial.

Outros pontos de grande controvérsia, e que refletem o padrão de exposição adotado pelo indivíduo ao longo de sua vida, são aqueles relacionados à ocupação e ao lazer. A atividade ocupacional desenvolvida

ao ar livre tem sido usada como um indicador da exposição crônica à radiação solar, e as atividades recreacionais como medida da exposição intermitente [KATSAMBAS e NICOLAIDOU 1996].

Em alguns estudos a associação encontrada entre ocupação ao ar livre e o melanoma foi negativa, indicando que a exposição crônica ao sol não contribuiria para o risco de desenvolver melanoma e que poderia ser protetora.

Reforçando essa hipótese estão os achados de NELEMANS *et al.* (1993), que identificaram a exposição solar em atividades recreacionais como um fator de risco importante para trabalhadores de ambientes internos, os quais teriam a pele menos adaptada (não bronzeada). Em compensação para trabalhadores engajados em ocupações ao ar livre, não encontraram qualquer associação.

Também não foi encontrada associação entre trabalho ao ar livre e o melanoma no estudo de PION *et al.* (1995). Os autores analisaram a influência da ocupação no risco de desenvolver melanoma agrupando as categorias ocupacionais segundo a remuneração e local de trabalho (interno e ao ar livre). PION *et al.* (1995) verificaram que o risco era maior para o grupo com maior salário quando comparado ao de menor e para o grupo de “colarinho branco” quando comparado ao de “colarinho azul”. Entretanto, ao compararem os grupos segundo local de trabalho (interno e ao ar livre) não encontraram diferença significativa.

Nesta mesma linha, comparando trabalhadores de ambientes externos e de internos, estudos realizados na Inglaterra [BERAL e

ROBINSON 1981] e Suécia [VAGERÖ *et al.* 1986]. Estes estudos encontraram risco maior para melanoma de áreas do corpo normalmente cobertas entre trabalhadores de escritório. Porém, para os melanomas em localizações anatômicas cronicamente expostas o risco maior foi para trabalhadores de ambientes externos. Nestes dois estudos, para o gênero masculino, o trabalho ao ar livre teve um efeito protetor sobre melanomas de áreas anatômicas normalmente cobertas e o trabalho em escritório representou um fator de risco, mantendo-se significativo mesmo após o controle pelas demais variáveis (idade, local de residência e classe social). Quando consideradas as áreas anatômicas mais expostas ao sol (face, cabeça e pescoço) o trabalho ao ar livre passou a representar um risco para o desenvolvimento de melanoma.

Também apontando para a importância da exposição intermitente, principalmente a recreacional tem os estudos de ELWOOD *et al.* (1985), no Canadá, e HOLMAN *et al.* (1986) na Austrália. No caso-controle conduzido por ELWOOD *et al.* (1985), observou-se que o melanoma estava mais fortemente associado às atividades recreacionais realizadas ao ar livre.

No estudo de HOLMAN *et al.* (1986), os subtipos de melanoma foram analisados separadamente, e não se obteve associação significativa entre nenhum dos subtipos e a medida de exposição total (ocupacional e recreacional) ao ar livre. Embora para o subtipo disseminativo superficial os autores tenham observado uma tendência decrescente do risco com o aumento do total de horas semanais. Quando consideradas atividades de lazer específicas, os autores obtiveram associação positiva entre o

melanoma disseminativo superficial e atividades de pesca, canoagem e banho de sol usando biquíni ou com o corpo nu (lesão no tronco em mulheres com idade entre 15 e 24 anos). Analisando os melanomas disseminativos superficiais de tronco, os autores observaram aumento do risco em função do grau de proteção oferecido pelas roupas durante a realização de trabalhos ao ar livre, sendo que quanto menor a proteção oferecida e maior a área do corpo descoberta maior o risco.

Em estudo caso-controle mais recente, conduzido no Canadá, também se obteve associação positiva entre um padrão de exposição intermitente ao sol e o melanoma. WALTER *et al.* (1999) analisaram 583 casos de melanoma e 608 controles, e encontraram que as atividades ocupacionais e não ocupacionais realizadas a maior parte do tempo ao ar livre teriam um efeito protetor sobre o melanoma. Os autores também encontraram que férias em regiões litorâneas aos 12 anos e aos 18 anos estariam fortemente associadas ao desenvolvimento de melanoma. Ao estratificarem pelo subtipo histológico, os autores observaram que esse padrão estava associado significativamente ao melanoma disseminativo superficial. O resultado mais surpreendente foi a forte associação entre as medidas de exposição intermitente (férias no litoral aos 12 anos e aos 18 anos) e o subtipo melanoma em lentigo maligno, o qual tem sido normalmente relacionado à exposição crônica à radiação solar.

Em sentido oposto, alguns estudos têm demonstrado uma associação positiva entre o melanoma e as atividades ocupacionais realizadas a maior parte do tempo ao ar livre (exposição crônica). Os achados dos estudos de RÓDENAS *et al.* (1996) e DUBIN *et al.* (1990) apontam para a contribuição da exposição ocupacional ao sol no desenvolvimento do melanoma. No primeiro estudo, foram medidas as exposições ocupacional, recreacional e total segundo quantidade de horas gastas ao ar livre. Nos três casos os autores obtiveram um aumento do risco com o aumento do total de horas, indicando que tanto a exposição crônica quanto a intermitente seriam fatores de risco importantes para o melanoma. No segundo estudo, a ocupação e as atividades recreacionais realizadas principalmente ao ar livre, e a exposição solar total elevada apareceram como fatores de risco fortemente associados ao melanoma.

Outros estudos têm apontado para um padrão de exposição menos polarizado. Nestes se observa o risco de desenvolvimento de melanoma associado à exposição ocupacional freqüente ao sol, porém com menor tempo de exposição diário, alternando atividades ao ar livre e com atividades em ambiente interno.

Apontando para este padrão de exposição tem os achados do caso-controle conduzido por GOODMAN *et al.* (1995). Neste estudo os autores encontraram uma associação positiva apenas para os trabalhos alternando atividades ao ar livre e em ambientes internos.

Resultado semelhante foi obtido por ELWOOD *et al.* (1985), no caso-controle conduzido no Canadá. Analisando 595 casos e controles, os autores encontraram uma associação positiva apenas para as atividades ocupacionais demandando poucas horas semanais ao ar livre (1 a 8 horas por semana), e para as atividades executadas ao ar livre relacionadas com recreação ou férias.

Em pelo menos dois estudos realizados nos Estados Unidos não se encontrou associação alguma. WHITE *et al.* (1994) não encontraram diferença entre casos e controles na quantidade de exposição ao sol em atividades ocupacionais ou recreacionais, mas quando avaliaram apenas o total de dias ao sol obtiveram uma tendência para redução do risco de melanoma com o aumento dias acumulados. HOLLY *et al.* (1995) encontraram a exposição crônica (medida pelo tempo gasto ao ar livre nos últimos dez anos) e a manutenção de bronzeado como protetoras contra o melanoma. Entretanto, após o ajuste do modelo pelas variáveis de sensibilidade da pele ao sol a exposição crônica e a manutenção do bronzeado perderam a significância como fatores de proteção.

As discrepâncias notadas entre estes estudos, ora apontando para exposição intermitente, ora para a crônica, ou ainda para um padrão alternado, possivelmente estariam relacionadas a diferenças na composição da população de estudo, tanto em relação ao gênero quanto a idade, a predominância de determinadas áreas anatômicas e a definição e forma de

mensuração da exposição solar. Em relação a este último, a categorização ampla (exposto e não exposto), ou quantificação da dose em termos do total de horas de exposição poderiam levar a imprecisões que tenderiam a mascarar as possíveis associações.

1.9 A Exposição a Fontes Artificiais de Radiação Ultravioleta e o Melanoma Cutâneo

As lâmpadas fluorescentes têm sido investigadas sobre a sua possível contribuição no desenvolvimento do melanoma, em virtude de sua ampla utilização em sistemas de iluminação para ambientes internos e do uso cada vez mais difundido dos dispositivos de bronzamento.

A exposição continuada à radiação emitida pelas lâmpadas fluorescentes passou a ser considerada como uma das possíveis explicações para o risco elevado de melanoma associado ao trabalho em escritório. Também seria uma explicação para o aumento da incidência de lesões em áreas anatômicas cobertas. A emissão predominante dessas lâmpadas está situada na faixa da radiação visível do espectro óptico. Entretanto, dependendo do tipo de material fluorescente utilizado e do processo de fabricação, pode também emitir uma quantidade significativa de radiação ultravioleta (UVA e UVB) [DIFFEY e MCKINLAY, 1983].

Estudos conduzidos na Austrália [BERAL *et al.* 1982, ENGLISH *et al.* 1985], Estados Unidos [HOLLY *et al.* 1995] e Reino Unido [ELWOOD *et al.* 1986, SWERDLOW *et al.* 1988] investigaram a possível associação entre o

melanoma e o uso de lâmpadas fluorescentes em sistemas de iluminação domiciliar e de ambiente de trabalho.

BERAL *et al.* (1982) estudaram na Austrália 274 mulheres com melanoma e 549 controles com idades entre 18 e 54 anos. Os autores encontraram forte associação entre o uso de lâmpadas fluorescentes e o melanoma, obtendo relação dose-resposta significativa (aumento do risco em função dos anos de exposição). Entretanto, outro estudo também conduzido na Austrália não encontrou qualquer associação entre o uso doméstico ou em local de trabalho de lâmpadas fluorescentes e o desenvolvimento de melanoma [ENGLISH *et al.* 1985].

Nos Estados Unidos HOLLY *et al.* (1995), também não encontraram qualquer associação entre o uso de lâmpadas fluorescentes e o melanoma.

Resultados similares foram obtidos para o Reino Unido, onde os estudos de SWERDLOW *et al.* (1988) e ELWOOD *et al.* (1986), mostraram a ausência de associação entre o uso domiciliar ou em local de trabalho das lâmpadas fluorescente e o melanoma. Nestas análises foram consideradas as variáveis total de horas de exposição passada, configuração de luminárias e distância em relação ao ponto de instalação, e para nenhuma dessas se obteve associação positiva.

Outro uso de fontes artificiais de radiação ultravioleta, é para obtenção da pigmentação facultativa (bronzamento). Estes sistemas podem ser constituídos de uma única lâmpada vapor de mercúrio, ou de um conjunto delas (camas ou câmaras de bronzamento).

O uso dos dispositivos para o bronzamento da pele tem crescido rapidamente nos últimos anos, principalmente nos países industrializados [FAIRCHILD e GEMSON 1992, RANDLE 1997]. Nos Estados Unidos, a primeira instalação comercial para bronzamento artificial foi inaugurada em 1978. Em 1988 já existiam mais de 18.000 destes centros, estimando-se o atendimento de um total de 2 milhões de usuários por dia [RANDLE 1997].

Nos primórdios de sua utilização, as lâmpadas fluorescentes emitiam basicamente UVB. Porém, a implicação dessa região espectral na carcinogênese dos tumores cutâneos e os sérios riscos de eritema e danos oculares, levaram à sua substituição por outros modelos, emissores de UVA.

As lâmpadas de bronzamento atualmente usadas emitem predominantemente UVA, mas também pequenas quantidades de UVB [DIFFEY e MCKINLAY 1983]. Além disso, acumulam-se evidências da capacidade do UVA em produzir danos oxidativos ao DNA, atuando sinergeticamente com o UVB para produzir câncer de pele [RÜNGER *et al.* 1995, KVAM e TYRRELL 1997, LEY 1997].

A quantificação dos níveis de UVB e UVA emitidos por dispositivos de bronzamento artificial e a estimativa do risco do uso freqüente para o desenvolvimento de melanoma foram determinadas por MILLER *et al.* (1998). Em seu estudo, ao analisarem as emissões dos dispositivos comumente usados (lâmpadas fluorescentes, câmaras e camas de bronzamento), encontraram que a irradiância na faixa do UVB variava de 0,21 a 2,5 vezes a irradiância do sol, e na faixa do UVA esses valores eram 2 a 13 vezes a irradiância do sol (os valores mais elevados obtidos para os

sistemas de bronzeamento rápido). Na estimativa do risco potencial para melanoma, pelo uso eventual (20 sessões por ano, 2 MED por sessão) ou freqüente (100 sessões por ano, 4 MED por sessão) destes dispositivos, os autores adotaram o espectro de ação para indução de melanoma em peixe híbrido *Xiphororus* (SETLOW *et al.* 1993) para determinação da dose efetiva. Os autores encontraram que a dose efetiva para indução de melanoma recebida nestas exposições poderia ser tão alta quanto 2,9 (uso eventual) a 12 vezes (uso freqüente) a recebida durante a exposição solar.

Um outro estudo, realizado na Escócia [MCGINLEY *et al.* 1998], também avaliou as emissões de dispositivos de bronzeamento artificial e o seu padrão de utilização pelos usuários. Neste estudo, MCGINLEY *et al.* (1998) encontraram que a irradiância na região do UVA1 era 1,3 vez a do sol do meio-dia no Mediterrâneo, e na região UVA2 era praticamente igual.

Em virtude da emissão de radiação ultravioleta, do padrão de exposição comumente adotado e do crescimento rápido da população de expostos, têm-se estudado a associação entre o uso de lâmpadas ou camas de bronzeamento e o risco de desenvolver melanoma.

Estudos conduzidos nos Estados Unidos [CHEN *et al.* 1998], Canadá [WALTER *et al.* 1990] e Europa [AUTIER *et al.* 1994, WESTERDAHL *et al.* 1994], encontraram, em comum, como fatores de risco importantes a freqüência anual em que é feito bronzeamento artificial e a duração, em anos, desta prática.

WALTER *et al.* (1990), analisaram 583 casos de melanoma e 608 controles no Canadá, e encontraram tendência de aumento do risco com o

aumento da frequência e duração de uso. Os autores também verificaram que o uso destes dispositivos estava fortemente associado, para o gênero masculino, ao desenvolvimento de melanoma disseminativo superficial e a lesões se originando no tronco. O risco mais elevado foi obtido para indivíduos com idade inferior a 30 anos, usando os dispositivos há mais de 5 anos e que o faziam em seu domicílio.

AUTIER *et al.* (1994), em estudo multicêntrico realizado na Europa, encontraram que o uso lâmpadas ou camas de bronzamento aumentaria o risco de melanoma, principalmente quando realizado de forma habitual. O maior risco obtido foi para indivíduos com elevada quantidade de horas de uso, que tiveram a primeira exposição antes de 1980 e com episódios de queimadura durante o uso.

O estudo conduzido por WESTERDAHL *et al.* (1994) na Suécia, também encontrou associação positiva entre o uso de lâmpadas e camas de bronzamento e o melanoma. O risco mais elevado foi para indivíduos com uma frequência de uso superior a 10 vezes por ano. O risco se manteve elevado mesmo após o ajuste pelos demais fatores de risco.

CHEN *et al.* (1998), nos Estados Unidos, encontraram que o risco mais elevado, ajustado pelos demais fatores de risco, era para indivíduos usando mais de 2 modelos de dispositivos de bronzamento, fazendo o bronzamento em casa, iniciando-se na prática antes de 1970 e com idade inferior a 25 anos. Os autores encontraram um risco aparentemente mais elevado para o uso de cama de bronzear e para melanomas se originando em membros inferiores, embora estes não tenham sido significantes.

Estes estudos destacam que o risco de melanoma é maior para usuários habituais (frequência anual elevada, e muitos anos de uso), e que quanto mais cedo o indivíduo se inicia nesta prática maior é o impacto sobre o risco de desenvolver o melanoma.

As diferenças observadas em relação à área anatômica originando o melanoma, poderiam ser consequência de variações na proporção de cada gênero na população estudada. Assim, havendo predominância do gênero masculino o tronco poderia ser a localização mais aparente, e do gênero feminino o membro inferior é que o seria.

O uso domiciliar foi identificado como um fator de risco fortemente associado ao melanoma, possivelmente associado ao maior tempo de exposição por sessão, bem como a frequência maior de uso.

Os autores têm destacado que os resultados encontrados estariam mais associados às práticas passadas, quando o uso não era tão difundido e as lâmpadas apresentavam maior emissão de UVB à época do início do uso. Entretanto, com as novas evidências implicando o UVA na gênese do melanoma, e com o aumento da população de expostos, bem como do grau de exposição individual, é de se esperar, em futuro próximo, um aumento do risco de desenvolver melanoma associado ao bronzamento artificial.

1.10 Percepção, Atitudes e Comportamentos em Relação ao Bronzamento

No século XIX o padrão estético dominante da elite era de valorização de pele clara, por ser este um indicador de condição social mais elevada.

Uma grande parte da população pertencente aos estratos sociais mais baixos, por estar engajada na agricultura ou em outros tipos de trabalhos braçais, se expunha mais ao sol e em virtude disso tinha a pele bronzeada. Neste período, pele bronzeada era associada à pobreza e ao trabalho braçal. Após a Revolução Industrial, em 1837, mais pessoas dos estratos sociais mais baixos passaram a exercer suas atividades laborais em ambientes internos, protegidas do sol, e a pele mais clara deixava de ser um sinal tão marcante da condição social [ARTHEY e CLARKE 1995, KEESLING e FRIEDMAN 1987].

Até as duas primeiras décadas do século XX, a pele bronzeada ainda era considerada como sugestivo de uma condição social inferior e os mais abastados se esforçavam em manter a pele alva. Neste esforço evitavam a exposição ao sol, e se protegiam com uso de chapéus, sombrinhas e vestimentas mais fechadas. A partir dos anos 1920s o estereótipo associado ao grau de pigmentação da pele se inverteu, com adoção do bronzeado como padrão estético desejável em centros formadores de opinião em moda, tal como a França. A pele bronzeada tornou-se um sinal de riqueza, indicando que quem a possuía pertencia a uma camada social mais alta, e tinha abundância de tempo e de recursos financeiros para se dedicar ao lazer e poder frequentar estâncias de veraneio. Como a pigmentação facultativa da pele já não era mais um traço indesejável, passou a haver um maior engajamento em atividades de lazer ao ar livre. Os banhos de sol tornaram-se mais freqüentes e as vestimentas foram diminuindo e ficando

menos volumosas, expondo partes cada vez mais extensas do corpo [KEESLING e FRIEDMAN 1987, ARTHEY e CLARKE 1995, RANDLE 1997].

Dois grandes impulsionadores para uma exposição de áreas mais extensas do corpo ao sol, foram a grande difusão nos meios da moda do conceito do bronzeado como sendo “*chic*” em 1929 e a introdução das roupas para banho de mar em duas peças (o biquíni) em 1946 [RANDLE 1997].

No Brasil a mudança ocorreu na primeira metade dos anos 20s, quando as práticas esportivas começaram a se disseminar. Estas práticas trouxeram uma preocupação maior em relação ao corpo e um gosto pelas atividades de lazer ao ar livre. A exposição ao sol passou a ser desejável, entre os mais abastados, os passeios de bicicleta e os banhos de mar tornaram-se atividades de lazer mais freqüentes. É a partir dos anos 30s que a pele bronzeada se torna um novo padrão de beleza, com o aumento da freqüência de banhos de mar e de piscina. Nesta década são lançados os primeiros bronzeadores, e as vestimentas passam a expor mais partes do corpo, tais como pernas, braços, peito e costas [GONTIJO].

A associação da pigmentação facultativa (bronzeado) da pele com saúde foi, em parte, desencadeada pelo advento, na Europa, da helioterapia, ainda na primeira década do século XX. Esta prática terapêutica prescrevia banhos de sol diários como medida preventiva ou mesmo curativa de determinadas doenças tais como a tuberculose e algumas afecções cutâneas [KEESLING e FRIEDMAN 1987, ARTHEY e CLARKE 1995].

O comportamento das pessoas em relação ao bronzeado é alimentado, em parte por três crenças: a pele bronzeada torna a pessoa mais atraente, o bronzeamento traz benefícios à saúde e o bronzeamento prévio previne os efeitos indesejáveis de futuras exposições ao sol [HILLHOUSE *et al.* 1997, ROBINSON *et al.* 1997].

BOLDEMAN *et al.* (1997) encontraram que o uso de camas de bronzeamento era maior entre os que se viam como menos atraentes (correlação com a baixa percepção de ser fisicamente atraente), e que as principais motivações eram obter um bronzeado (98%) e relaxar /adquirir uma boa aparência (84%).

Adeptos do bronzeamento artificial, em um estudo de base populacional no Canadá [RHAINDS *et al.* 1999], relataram como motivos para a adoção desta prática a melhora da aparência com o bronzeado (56,7%), a aquisição de um bronzeamento prévio antes das férias para proteção (27,6%), o relaxamento (11,8%) e a obtenção de um aspecto saudável (10,8%).

Em pesquisa conduzida por ROBINSON *et al.* (1997), nos Estados Unidos, 68% dos entrevistados respondeu que “a pessoa tem melhor aparência com a pele bronzeada”. Esta crença predominava entre os indivíduos do gênero masculino e de cor branca. A maioria dos indivíduos com maior poder aquisitivo apreciava a aparência saudável conferida pelo bronzeamento.

A manutenção deste comportamento é influenciada pela forma como a pessoa se sente [KEESLING e FRIEDMAN 1987, HILLHOUSE *et al.* 1997] e as qualidades que valoriza [KEESLING e FRIEDMAN 1987], sendo amplamente reforçado pelo comportamento e opinião do grupo com o qual esta se relaciona ou se identifica [KEESLING e FRIEDMAN 1987, WICHSTROM 1994, HILLHOUSE *et al.* 1997].

Nos Estados Unidos, HILLHOUSE *et al.* (1997), estudando universitários, encontraram como fatores preditivos para intenção de se expor ao risco (banho de sol, bronzamento artificial) ou se proteger (uso de filtro solar) os próprios sentimentos em relação à prática, o desejo de estar em consonância com pessoas consideradas significantes (referências) e a percepção de ser capaz de controlar o comportamento. Em outra análise HILLHOUSE *et al.* (1996) encontraram que o banho de sol é mais bem predito pela sua percepção como relaxante e o bronzamento artificial pelas visões positivas em relação ao bronzeado.

A influência do grupo sobre o comportamento da pessoa em relação ao banho de sol e os valores que o alimentam foram investigados por KEESLING e FRIEDMAN (1987). Em seu estudo encontraram que este comportamento está relacionado com níveis elevados de relaxamento, preocupação com a aparência, possuir grande porcentagem de amigos que tome banho de sol, receber comentários positivos sobre o próprio bronzeado e pertencer a algum clube esportivo. Segundo os autores, para a pessoa com este comportamento, ter um bronzeado está relacionado com a

manutenção de uma imagem de si mesmo como alguém ativo, saudável e atraente.

Estudo semelhante foi conduzido por WICHSTROM (1994) com adolescentes noruegueses, e encontrou, em relação à predição de banho de sol, que para os adolescentes do gênero masculino o engajamento de amigos nesta atividade sol prediz o seu próprio, sendo bastante susceptível à influência do grupo.

Em relação à auto-imagem e às qualidades valorizadas, CASTLE *et al.* (1999), estudando um grupo de 97 mulheres com idade entre 16 e 19 anos, na Inglaterra, observaram que mulheres jovens que buscam se bronzear se descrevem como menos complexas, filosóficas, profundas, criativas, imaginativas e intelectuais, e tendem a valorizar menos estas qualidades nos outros.

Ao se expor ao sol com objetivo de se bronzear, adotar a prática do bronzeamento artificial ou se proteger com filtro solar a pessoa avalia o risco desse comportamento em relação ao benefício alcançado, e considera mais os benefícios em curto prazo do que os obtidos em longo prazo [HILLHOUSE *et al.* 1997]. Um traço característico dos que habitualmente buscam se bronzear, é a propensão a adotar comportamentos de risco, sendo este comportamento sinônimo de ser uma pessoa ativa [KEESLING e FRIEDMAN 1987]. Por isso, os que mais tomam banho de sol ou usam camas de bronzeamento, são os mais jovens [MELIA e BULMAN 1995, ROBINSON *et al.* 1996, RHAINDS *et al.* 1999], os que mais se queimam,

são os homens [MELIA e BULMAN 1995, MCCARTHY *et al.* 1999]. E mesmo tendo as reações adversas ao adotarem estas práticas, se submeteriam a novas exposições [BRANDBERG *et al.* 1996, RHAINDS *et al.* 1999], e pouco mudariam o seu comportamento em direção a mais proteção. Os que buscam se bronzear, quando se expõem ao sol, seja em atividades cotidianas seja nas de lazer, o fazem por um período prolongado e durante os horários de maior risco para a ocorrência de eritema (das 10 às 16 horas) [BRANDBERG *et al.* 1996, HILLHOUSE *et al.* 1997, ROBINSON *et al.* 1997, AUTIER *et al.* 1999, MCCARTHY *et al.* 1999].

O comportamento de risco foi avaliado por KEESLING e FRIEDMAN (1987), estudando freqüentadores de praia. Os autores encontraram que a exposição ao sol estava relacionada a um elevado ganho com comportamentos de risco anteriores. Segundo KEESLING e FRIEDMAN o banhista freqüente seria alguém habituado a assumir riscos e que mesmo após ser alertado sobre os riscos de câncer de pele não mudaria seu comportamento.

Resultados semelhantes foram encontrados em estudo conduzido com mulheres inglesas com idade entre 16 e 19 anos [CASTLE *et al.* 1999]. Os autores observaram que para este grupo etário, independentemente do grau de conhecimento sobre os riscos, os benefícios percebidos do bronzeado tinham mais valor do que o custo trazido por este comportamento.

RHAINDS *et al.* (1999), em estudo de base populacional no Canadá, encontraram que a maioria dos usuários de bronzeamento artificial era

composta por jovens (idade entre 18 e 34 anos) e que embora uma parte deles tenha experimentado reações adversas durante o uso, não pretendia abandoná-lo.

Na Escócia analisando o perfil dos usuários de centros de bronzamento artificial, MCGINLEY *et al.* (1998) encontraram que a maioria era representada por jovens (idade em torno de 35 anos). Os fototipos de pele I e II representavam 38% dos indivíduos, e uma proporção igual deles relatou reações adversas durante o uso dos dispositivos. O padrão mais comum de uso correspondia a 50 sessões por ano (31%), embora uma proporção expressiva (16%) dos usuários chegasse a fazer mais de 100 sessões por ano.

Este comportamento de risco pode ser observado inclusive entre aqueles apresentando maior risco de desenvolver melanoma. BRANDBERG *et al.* (1996) analisaram o comportamento em relação ao sol de indivíduos com o fenótipo da síndrome do nevo displásico. No período de 1 mês de acompanhamento, verificaram que 84% dos indivíduos tomara banho de sol para se bronzear, sendo que destes 61% tivera pelo menos 1 episódio de queimadura. Os que se queimaram relataram mais episódios de banho de sol e maior tempo de permanência ao sol.

Uma outra característica daqueles que buscam o bronzamento, é a baixa percepção do próprio risco, com um viés otimista em relação a sua fotossensibilidade cutânea. No estudo de DOUGLASS *et al.* (1997), somente 26% dos indivíduos com fototipo de pele I considerava o seu risco de

desenvolver câncer elevado. HILLHOUSE *et al.* (1996), em seu estudo com universitários, verificaram que entre os entrevistados 50,8% relatava um fototipo de pele mais escura do que o determinado pelos pesquisadores. O viés otimista também foi verificado por CLARKE *et al.* (1997), estudando 335 australianos com idade entre 16 e 25 anos. Nesta pesquisa, CLARKE *et al.* (1997) verificaram que os entrevistados davam diferentes respostas quando avaliavam o próprio risco e quando avaliavam o risco de outrem. Ao avaliarem o risco pessoal, se viam como tendo um risco menor de desenvolver câncer de pele, de tê-lo mais jovem e de ter a expectativa de vida reduzida.

Um efeito observado, por pesquisadores, entre os indivíduos que se expõem ao sol, é o paradoxo do filtro solar: aqueles usando filtros com fator de proteção mais alto seriam mais propensos a se queimarem. Propalado como uma das melhores formas de proteção contra os efeitos deletérios da radiação ultravioleta solar, tem sido na verdade um estímulo para exposições excessivas, em parte pela falsa sensação de segurança que passa a quem o usa.

O ensaio duplo cego, conduzido por AUTIER *et al.* (1999), no qual foram fornecidos aos participantes filtros solares com fator de proteção 10 e 30, encontrou similaridade de comportamento nos dois grupos de usuários. Em ambos os grupos o uso de filtro estava associado à maior frequência e à maior duração dos banhos de sol, sendo mais crítico entre aqueles que usavam o SPF 30 (25% maior que o outro grupo). Dos participantes do

ensaio, 45% reportou pelo menos 1 episódio de queimadura e 85% relatou ocorrência de 1 ou mais eritemas leves.

MCCARTHY *et al.* (1997), também verificaram que entre os banhistas por eles estudados, aqueles usando filtro solar com fator de proteção mais alto apresentavam maior frequência de queimadura, quando comparados àqueles usando fator de proteção mais baixo, ou aos que não usavam filtro algum.

Em um estudo sobre o uso de filtro solar em crianças de 6 e 7 anos e a sua relação com o desenvolvimento de nevos, AUTIER *et al.* (1999) encontraram que o aumento da contagem de nevos estava relacionado com o aumento da exposição ao sol e com o uso de filtro solar, sendo o risco maior para lesões se originando no tronco. Para os níveis mais altos de exposição a contagem de nevos em crianças que sempre ou quase sempre usavam filtro solar era 2 vezes maior do que naquelas que nunca usavam. Quando o nível de exposição era baixo, a relação não era tão pronunciada. Os autores concluíram que o uso de filtro solar estaria envolvido na proliferação de nevos, em virtude da maior exposição solar (mais freqüente e mais prolongada).

Um outro efeito observado entre aqueles que se expõem ao sol é a maior frequência de queimaduras. Estas têm sido relacionadas, em diversos estudos epidemiológicos, com o desenvolvimento do melanoma. A distribuição anatômica das queimaduras e a sua variação de acordo com a idade, são bastante sugestivas dos padrões observados de distribuição

etária e anatômica dos melanomas. É também sugestiva a frequência das queimaduras entre gêneros e estratos sociais.

Embora a mulher se exponha mais ela se protege mais, tem maior percepção do risco e é mais propensa a mudar seu comportamento do que o homem. É o que pode ser verificado no estudo de DOUGLASS *et al.* (1997), com neozelandeses de 21 anos. Este estudo mostrou que embora as mulheres relatassem mais queimaduras graves do que os homens, 67% delas relatava menos queimaduras recentemente do que quando tinha 15 anos. A ausência de mudança em frequência de queimaduras foi mais relatada entre os homens do que entre as mulheres.

Os indivíduos com maior nível socioeconômico e maior grau de escolaridade são mais propensos a se queimarem durante atividades de lazer, e os de nível mais baixo durante atividades laborais. MELIA e BULMAN (1995), estudando 2025 adultos na Grã-Bretanha, encontraram que nas classes não-manuais as queimaduras estavam associadas à prática de esporte, e para as classes manuais ao trabalho ao ar livre. ROBINSON *et al.* (1997) encontraram que a exposição prolongada ao sol durante os finais de semana estava associada à maior renda e a trabalhos em ambientes internos, e a exposição prolongada ao sol durante a semana ao menor grau de escolaridade e ao trabalho ao ar livre.

A distribuição anatômica das queimaduras varia em função da idade e do gênero. MELIA e BULMAN (1995), encontraram que entre os homens mais jovens (idade entre 16 e 24 anos) 66% das queimaduras ocorreu nas costas e ombros e 36% na região da cabeça e pescoço. Para os mais velhos

cabeça e pescoço (59%) era mais freqüente, seguida de costas e ombros (18%). Entre as mulheres mais jovens não havia uma localização preferencial. Entretanto para as mais velhas as áreas anatômicas mais freqüentes eram cabeça e pescoço (63%), seguida de membros superiores (46%). Os autores também observaram que as queimaduras eram mais toleradas entre os mais jovens, particularmente aquelas mais graves.

MCCARTHY *et al.* (1999), ao entrevistarem banhistas, constataram que 75% dos homens e 43% das mulheres, ao deixarem a praia, apresentava queimaduras. As áreas anatômicas mais comuns eram peito superior, ombros, nuca e costas superior.

1.11 Análise da Tendência Temporal

Os três efeitos temporais que contribuem para explicar as tendências da incidência ou da mortalidade, são a idade à data do diagnóstico ou óbito, o ano do diagnóstico ou óbito e o ano de nascimento [CLAYTON e SCHIFFLERS, 1987; HOLFORD, 1991; ESTEVE, BENHAMOU e RAYMOND, 1994].

O primeiro efeito, a idade, expressa a variação do risco à medida que a população envelhece, estando este intimamente relacionado a fatores biológicos subjacentes ao desenvolvimento da doença. No caso do câncer seria o período necessário para completar todas as etapas principais em sua gênese, ou seja desde a sua iniciação até a progressão.

O segundo efeito é o período, e reflete as mudanças às quais a população é submetida uniformemente. Estas mudanças poderiam ser na

exposição a um agente etiológico ou na tecnologia médica. No caso da incidência, poderiam levar a um aumento maior de casos em um ano específico as campanhas de prevenção que estimulassem consultas médicas. Este procedimento conduziria a um aumento dos casos diagnosticados sem que necessariamente tivesse ocorrido mudança na exposição ao agente etiológico. No caso da mortalidade, mudanças que resultassem em maior notificação de óbitos, melhoria na qualidade de preenchimento dos atestados ou melhor diagnóstico da causa básica, poderiam levar a um aumento da mortalidade sem que tenha ocorrido um aumento dos óbitos especificamente relacionado à doença.

O último efeito é o da coorte, o qual refletiria as mudanças na incidência ou mortalidade que estariam sendo afetadas pelas mudanças na exposição a um determinado fator de risco em uma geração ou coorte de nascimento específica. A mudança de comportamento que levasse ao aumento ou diminuição da exposição ao agente etiológico, que passasse a ser adotado por coortes sucessivas a partir de uma determinada corte de nascimento, se refletiria na incidência ou mortalidade. No caso da mortalidade uma outra causa de óbito que se tornasse concorrente da doença estudada poderia levar a uma redução.

A análise isolada de um desses efeitos poderia conduzir a conclusões errôneas sobre o padrão da incidência ou mortalidade em uma determinada população, por apresentar uma visão parcial dos fatores que estariam influenciando sobre as tendências. Ao considerar os efeitos da idade, período e coorte de nascimento, conjuntamente é possível identificar mudanças

importantes que teriam um maior impacto sobre a tendência, bem como definir melhor campanhas ou programas que atinjam eficazmente os comportamentos e grupos de maior risco.

1.12 A Relevância da Pesquisa

A radiação ultravioleta solar é reconhecidamente um carcinógeno humano completo, como evidenciam os inúmeros estudos epidemiológicos e experimentais realizados ao longo século XX [IARC 1992]. Não somente a faixa espectral dos comprimentos da onda mais curtos (UVB), mas também a dos comprimentos mais longos (UVA).

Entre os cânceres de pele relacionados à exposição a esta radiação, o mais grave é o melanoma cutâneo, em virtude de sua letalidade. Apesar dos grandes avanços no seu tratamento, ainda mata, sendo responsável por um número significativo de óbitos. Mais agravante é que o diagnóstico tardio diminui, e muito, as chances daquele que o desenvolve sobreviver, sendo particularmente pior para aqueles pertencentes a estratos sociais mais baixos. A melhor forma de controle ainda é a prevenção. E prevenção está associada principalmente à diminuição da exposição à radiação solar e às fontes artificiais e intensas de radiação ultravioleta.

O desenvolvimento de melanoma tem sido associado à exposição à radiação solar, principalmente àquelas que produzem sérios danos à pele. A exposição aguda resultando em queimaduras graves, e conseqüentemente com danos substâncias às células epidermais, tem sido mais fortemente relacionada ao melanoma.

As mudanças de comportamento em relação ao sol, resultaram em um aumento das atividades ao ar livre. Concomitante a essas práticas, vieram a adoção de um estilo de indumentária que deixa o corpo mais descoberto e uma atitude de não se evitar a exposição solar, ao contrário, buscá-la como forma de se atingir o padrão estético, ainda em voga, da pele bronzeada.

A atividade mais fortemente relacionada à frequência maior de queimaduras graves é o banho de sol, o recurso adotado para obter o desejado bronzeamento da pele. Surpreendentemente, as áreas anatômicas sujeitas a receberem maior dose de radiação ultravioleta, são as mais freqüentes de queimaduras. Também são estas as áreas para as quais a tendência da incidência de melanoma tem crescido mais rapidamente.

Não bastasse a exposição intencional ao sol, formas alternativas para a obtenção de um bronzeado mais uniforme e rápido têm sido adotadas. A prática do bronzeamento artificial tem se tornado um sonho de consumo dos anos atuais, muitos a tem adotado e outros tantos a almejam, mesmo aqueles com fototipos de pele que contra-indiquem qualquer exposição ao sol. Clínicas ou centros de bronzeamento artificial se proliferam, e mesmo pequenos salões de beleza têm adquirido dispositivos de bronzeamento artificial. Passa-se a imagem de ser esta uma opção segura para se obter o bronzeamento, posto que esta fonte emitiria quase exclusivamente o UVA. Porém estudos recentes têm arranhado essa imagem. O UVA tem sido implicado como um comprimento de onda importante para a gênese do melanoma, atuando sinergeticamente com o UVB.

Para piorar ainda mais este quadro, o que vinha sendo propalado como uma das grandes medidas de proteção da pele contra os efeitos adversos da radiação solar, tem sido na verdade um estímulo para exposições ainda mais prolongadas. Estudos recentes têm evidenciado o paradoxo do filtro solar: aqueles que mais o utilizam, principalmente o com maior fator de proteção, apresentam episódios mais freqüentes de queimaduras, inclusive as graves. Este risco tem se mostrado maior para pessoas com o tipo de pele que queima e depois bronzeia. Para este grupo, estudos epidemiológicos têm encontrado uma associação positiva entre o uso freqüente do filtro solar e o desenvolvimento de melanoma. A explicação mais plausível para estes achados seria a falsa sensação de segurança dada pelo filtro solar a quem o utiliza. Por se sentirem mais seguros os usuários de filtro solar se exporiam mais, e a prolongariam sua permanência ao sol.

Uma consequência imediata da adoção e disseminação dessas práticas, é que mais pessoas estão se expondo e com mais freqüência, influenciando substancialmente sobre duas variáveis importantes para a propagação do melanoma: o número de expostos e a maior freqüência de exposição a um dos principais agentes etiológicos.

Ademais, mudanças ambientais introduzidas por ação do homem, têm contribuído para aumentar os níveis da radiação UVB solar. O espectro de ação para indução de melanoma em animais indica esta faixa como a de eficiência máxima para produção do efeito. E é justamente nesta faixa a maior atenuação produzida por aerossóis antropogenicamente gerados,

como também aquela cujos níveis têm aumentado em decorrência da depleção da camada de ozônio. Assim, em áreas com menores índices de poluição do ar a depleção do ozônio estratosférico resultaria em maior aumento da dose de UVB. Entretanto, nos grandes centros urbanos, onde os níveis de UVB são comparativamente menores em decorrência da poluição do ar, o controle das emissões atmosféricas levaria a um aumento dessa dose.

No Estado de São Paulo, localizado a média latitude, com mais de 50% da população de cor branca, o melanoma cutâneo poderia se tornar um sério problema de Saúde Pública. Até o presente momento pouco se conhece do perfil da doença, e de como a sua incidência e mortalidade estariam evoluindo nas sucessivas coortes de nascimento, em função de mudanças nas condições ambientais e no estilo de vida que vem ocorrendo ao longo das últimas décadas.

O estudo da tendência temporal da mortalidade, possibilitaria uma visão mais clara da evolução da doença, sua disseminação ou seu controle, e um melhor conhecimento do seu comportamento em ambos os gêneros e para os diferentes grupos etários, e de sua difusão geográfica.

O estudo isolado da mortalidade, não dá uma visão completa da evolução do melanoma, por refletir tanto as mudanças afetando a incidência, seja pelo controle ou propagação da exposição ao agente etiológico, quanto aquelas atuando sobre a sobrevivência, influenciada, entre outras coisas, pela precocidade do diagnóstico e por formas de tratamento mais eficientes.

Porém tal estudo pode abrir caminho para análises mais profundas, nestas duas direções, levantando os aspectos relevantes para futuras investigações.

Outra contribuição importante é fornecer um parâmetro para medir a eficácia de programas visando à prevenção e controle do melanoma, ou mesmo redirecioná-los para onde o risco esteja aumentando [ESTEVE *et al.* 1994].

2 HIPÓTESE

A mortalidade por melanoma cutâneo apresenta uma tendência de crescimento no Estado de São Paulo, particularmente nas coortes nascidas após 1920, possivelmente decorrente de mudanças no comportamento dos indivíduos em relação à exposição ao sol.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar a tendência temporal na mortalidade por melanoma cutâneo no Estado de São Paulo, no período de 1979 a 1998, e a influência das coortes de nascimentos.

3.2 Objetivos Específicos

- Analisar a tendência temporal para mortalidade por melanoma cutâneo, no Estado de São Paulo, segundo gênero e para o período de 1979 a 1998.
- Analisar a influência da Cidade de São Paulo sobre a tendência da mortalidade no Estado de São Paulo em relação ao conjunto dos demais Municípios do Estado.

- Analisar a influência da tendência temporal da incidência de melanoma cutâneo no Município de São Paulo sobre a mortalidade em grupos etários específicos.
- Analisar a influência da coorte de nascimento na tendência da mortalidade por melanoma cutâneo no período de 1979 a 1998.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Fontes de Dados de Mortalidade do Estado de São Paulo

Os dados sobre óbitos por melanoma cutâneo, ocorridos em residentes do Estado de São Paulo, no período de 1979 a 1998 foram obtidos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do DATASUS (PAGINA DA INTERNET: <http://www.datasus.gov.br>). Os dados sobre mortalidade contidos no banco do DATASUS, referentes ao Estado de São Paulo, são fornecidos pela Fundação Sistema Estadual de Análises de Dados (SEADE).

4.2 Fontes de Dados de Mortalidade do Município de São Paulo

Os dados sobre os óbitos ocorridos no Município de São Paulo, no período de 1969 a 1998, foram obtidos no Registro de Câncer de Base Populacional, por meio de atestados de óbitos e arquivos informatizados. Nos períodos não cobertos pelo Registro de Câncer, se obteve os dados no PRO-AIM (Programa de Aprimoramento das Informações de Mortalidade no Município de São Paulo) e no SIM/DATASUS.

4.3 Fontes de Dados de Mortalidade dos Demais Municípios do Estado de São Paulo

Os dados sobre óbitos ocorridos no total de Municípios do Estado de São Paulo, excluindo a Capital, no período de 1979 a 1998 foram obtidos do

Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do DATASUS (PAGINA DA INTERNET: <http://www.datasus.gov.br>).

4.4 Fontes de Dados de Incidência do Município de São Paulo

Os dados de incidência de melanoma cutâneo na Capital do Estado de São Paulo, foram obtidos no Registro de Câncer de base populacional do Município de São Paulo, correspondendo ao período de 1969 a 1998.

O Registro de Câncer de Base Populacional do Município de São Paulo foi implantado em 1969, fazendo anualmente a coleta de dados dos casos de câncer ocorridos em residentes da Capital até 1982. Em 1997 foram retomadas as visitas às fontes de notificação e, a fim de manter a seqüência da série temporal, com intervalos de cinco anos, foi efetuada a coleta dos dados correspondentes aos anos de 1983, 1988 e 1993.

A busca de casos é ativa, com visitas às fontes identificadas e cadastradas, localizadas no Município de São Paulo, incluindo hospitais gerais, hospitais especializados, hospitais de câncer, clínicas gerais, clínicas de prevenção de câncer, serviços de quimioterapia e radioterapia, serviços de oncologia, casas de repouso, laboratórios de anatomia patológica e citologia e serviços de autópsia, correspondendo a uma cobertura de mais de 95% dos casos. Os atestados de óbito por câncer são fornecidos pelo PRO-AIM e da Fundação SEADE.

4.5 Coleta dos Dados

Nos banco de dados do SIM foram selecionadas as variáveis gênero, estado civil, data de nascimento, idade, data de óbito, naturalidade, ocupação, causa básica da morte, instrução e município de residência. Nos do PRO-AIM foram selecionados os mesmos campos, excetuando os dois últimos, e mais o distrito de residência no Município de São Paulo.

No Registro de Câncer a coleta se deu em dois níveis: nos arquivos informatizados e nos de fichas. Dos arquivos informatizados foram selecionados os campos nome, sobrenome, idade, data de nascimento, sexo, ocupação, nacionalidade, naturalidade, data de diagnóstico, data de óbito, topografia e morfologia. Nos arquivos de fichas, foram selecionadas todas as fichas de coleta de dados e os atestados de óbito cujo diagnóstico fosse melanoma.

Nos bancos de dados do PRO-AIM e SIM, a morfologia e topografia estão representadas por um único código baseado na Classificação Internacional de Doenças- 9^a Revisão, para os anos anteriores a 1996, e na Classificação Internacional de Doenças- 10^a Revisão, a partir de 1996 e nos anos subseqüentes.

Nos bancos de dados do Registro de Câncer, até o ano de 1993, para topografia foi adotado o sistema de codificação da Classificação Internacional de Doenças- 9^a Revisão, e para a morfologia o da Classificação Internacional de Doenças para Oncologia – CID-O. A partir de

1997 a CID-O passou a ser adotada tanto para a codificação da topografia quanto da morfologia.

Desse modo, nos bancos adotando a CID-9, foram selecionados os códigos 172 (melanoma maligno da pele), 172.0 (melanoma maligno dos lábios), 172.1 (melanoma maligno da pálpebra), 172.2 (melanoma maligno da orelha e conduto auditivo externo), 172.3 (melanoma maligno de outras partes da face), 172.4 (melanoma maligno do couro cabeludo e pescoço), 172.5 (melanoma maligno do tronco), 172.6 (melanoma maligno do membro superior e ombro), 172.7 (melanoma maligno do membro inferior e quadril), 172.8 (melanoma maligno, localização sobreposta) e 172.9 (melanoma maligno, localização não especificada).

Naqueles em que se adotou a CID-10 foram selecionados os códigos C43 (melanoma maligno da pele), C43.0 (melanoma maligno dos lábios), C43.1 (melanoma maligno da pálpebra), C43.2 (melanoma maligno da orelha e conduto auditivo externo), C43.3 (melanoma maligno de outras partes da face), C43.4 (melanoma maligno do couro cabeludo e pescoço), C43.5 (melanoma maligno do tronco), C43.6 (melanoma maligno do membro superior e ombro), C43.7 (melanoma maligno do membro inferior e quadril), C43.8 (melanoma maligno, localização sobreposta) e C43.9 (melanoma maligno, localização não especificada).

Nos bancos do Registro, nos campos em que se adotou a codificação pelo CID-O, foram selecionadas as topografias pele do lábio (C44.0), pálpebra (C44.1), ouvido externo (C44.2), pele de outras partes da face (C44.3), pele do couro cabeludo e pescoço (C44.4), pele do tronco (C44.5),

pele do ombro e membros superiores (C44.6), pele do quadril e membros inferiores (C44.7), lesão sobreposta da pele (C44.8) e pele não especificada (C44.9). E as morfologias referentes a melanoma cutâneo, cujos códigos eram M8720/2, M8720/3, M8722/3, M8723/3, M8730/3, M8740/3, M8741/2, M8741/3, M8742/2, M8742/3, M8743/3, M8744/3, M8745/3, M8761/3 e M8780/3.

Foram criados dois bancos de dados, um constando apenas os dados de mortalidade do total de Municípios do Estado de São Paulo e outro com os dados de incidência e mortalidade do Município de São Paulo. Os dados referentes aos anos 1971 a 1982, os quais só constavam em fichas foram digitados e inseridos no banco, bem como os dos anos em que a coleta foi incompleta (para cruzamento com os anos posteriores para correção da data de diagnóstico). Os dados de arquivo informatizado do Registro de Câncer, cujas fichas puderam ser obtidas, foram revisados para correção de eventual ausência de informação em campos relevantes (idade, data de nascimento, gênero e local de residência).

Nos dois bancos criados foi adotado como padrão para codificação da topografia e morfologia a CID-O, sendo criados os campos de topografia e morfologia. A codificação de morfologia correspondente a melanoma cutâneo adotada no banco final foi 8720.3 (melanoma maligno, SOE). No campo de topografia as codificações adotadas para pele foram de C44.0 a C44.9.

4.6 Análise dos Dados de Mortalidade e de Incidência

A população estudada corresponde a um total de 4324 óbitos por melanoma ocorridos entre residentes do Estado de São Paulo (1525 óbitos no Município de São Paulo e 2799 óbitos nos demais Municípios), no período de 1979 a 1998, e 4399 casos de melanoma cutâneo ocorridos entre residentes do Município de São Paulo, no período de 1969 a 1998.

Os óbitos por melanoma cutâneo foram analisados segundo as variáveis:

- Gênero: masculino e feminino
- Idade: a idade do indivíduo quando o óbito ocorreu
- Período: o ano de ocorrência do óbito.
- Local de Residência: localidade onde residia o indivíduo. Estratificada em Capital do Estado de São Paulo e Demais Cidades do Estado de São Paulo.
- Coorte de Nascimento: ano de nascimento do indivíduo, obtido subtraindo-se a idade do período.

Os casos incidentes de melanoma cutâneo do Município de São Paulo foram analisados segundo as variáveis:

- Gênero: masculino e feminino
- Idade: a idade do indivíduo quando o óbito ocorreu
- Período: o ano de diagnóstico.

Embora a variável cor da pele seja importante em estudos sobre o melanoma não foi possível incluí-la, em virtude de irregularidades na qualidade e fornecimento dessa informação pelas fontes de dados de mortalidade e de incidência.

Nas bases de dados de mortalidade não constava qualquer informação sobre a cor de pele nos registros dos óbitos. Na base de dados de incidência de melanoma uma parte considerável dos registros (62%) continha informação sobre a cor do paciente, porém esta variava, de um ano para outro, em qualidade e completude. Assim, preferiu-se não considerar esta variável na análise dos dados.

A composição populacional do Estado de São Paulo e do Município de São Paulo, segundo gênero e idade, para os anos de 1979 a 1998 e 1969 a 1998, foram obtidas da Fundação SEADE.

Como, nos dados populacionais, a variável idade apresentava-se estratificada em grupos etários quinquenais, foi usada a interpolação osculatória [MATTELART 1964] para obter o dados populacionais por idade individual. Este método possibilita obtenção de curvas suavizadas, preservando os valores dos grupos quinquenais.

Nos dados fornecidos sobre a população residente do Estado, foram testadas as fórmulas para interpolação de Beers e de Sprague [MATTERLAT 1964], para verificar qual resultava em melhor ajuste dos dados. Ao se comparar a distribuição populacional por idade obtida com o uso dos multiplicadores de Beers e com os de Sprague com a dos censos de

1980 e 1991, verificou-se que o último proporcionava uma distribuição mais uniforme e com menor oscilação, sendo este o método adotado. A população estimada foi então agrupada em faixas etárias e períodos bienais.

Os coeficientes de mortalidade ou de incidência bruto e específico por gênero e por idade, foram calculados a partir das relações:

- Coeficiente de mortalidade ou de incidência bruto por gênero, por 100.000 habitantes

$$C_j = \frac{R_j}{N_j} \times 100.000$$

C_j = coeficiente de mortalidade ou de incidência bruto para o gênero j

R_j = número de óbitos ou casos para o gênero j

N_j = população exposta ao risco para o gênero j (1º de Julho)

- Coeficiente de mortalidade ou de incidência específico por gênero e por idade, por 100.000 habitantes

$$A_{ij} = \frac{r_{ij}}{n_{ij}} \times 100.000$$

A_{ij} = coeficiente de mortalidade ou de incidência específico no grupo etário i, gênero j

r_{ij} = número de óbitos ou casos no grupo etário i, gênero j

n_{ij} = população exposta ao risco no grupo etário i, gênero j (1º de Julho)

- Coeficiente Padronizado de Mortalidade ou de Incidência por gênero, por 100.000 habitantes

$$CP_j = \frac{\sum (A_{ij} w_{ij})}{\sum w_{ij}} \times 100.000$$

CP_j = coeficiente padronizado de mortalidade ou de incidência para o gênero j

A_{ij} = coeficiente de mortalidade ou de incidência específico no grupo etário i, gênero j

w_{ij} = população no grupo etário i, gênero j da população Mundial

A padronização foi pelo método direto usando a população mundial como referência [BYOLE e PARKIN 1995].

4.6.1 *Análise da Tendência segundo Gênero, Idade e Local de Residência*

Foram feitas as representações gráficas dos coeficientes de mortalidade em função do ano de óbito para os gêneros feminino e masculino, e para cada gênero por local de residência (total do Estado de São Paulo, Município de São Paulo e Demais Municípios do Estado de São Paulo).

A comparação dos coeficientes de mortalidade entre gêneros e entre locais de residência foi feita por meio da Proporção ou Razão entre os Coeficientes Padronizados, segundo a relação [BYOLE e PARKIN 1995]:

$$PCP = \frac{CP_1}{CP_2}$$

O teste da significância estatística da diferença entre os dois coeficientes foi feito por meio da determinação do intervalo de confiança de 95%, a partir das relações [BOYLE e PARKIN 1995]:

$$\left(\frac{CP_1}{CP_2} \right)^{1 \pm \left(Z_{\alpha/2} X \right)}$$

onde: $Z_{\alpha/2} = 1,96$

$$X = \frac{(CP_1 + CP_2)}{\sqrt{EP (CP_1)^2 + EP (CP_2)^2}}$$

4.6.2 Análise dos Efeitos do Período e da Idade

Como os coeficientes de mortalidade seguem uma distribuição de Poisson, o modelo que melhor prediz os coeficientes a partir do ano de óbito é o exponencial [HOLFORD *et al.* 1994]:

$$CP = c' e^{\beta x}, \text{ onde } c' = e^c$$

Desse modo, para análise do efeito do período sobre a tendência da mortalidade, os coeficientes padronizados foram log-transformados antes de se traçar a linha de regressão. Este modelo de regressão log-linear foi construído para cada gênero, e em cada gênero para cada local de residência, determinando-se a partir destes a porcentagem anual de mudança, segundo as relações [ESTÈVE *et al.* 1994]:

$$Y = \beta x + c, \text{ onde } Y = \ln (CP)$$

$$\% \text{ mudança} = 100 \times (e^{\beta} - 1)$$

Os efeitos do período e da idade foram inicialmente analisados estratificando-se a idade em 5 grupos etários (<30 anos, 30 a 44 anos, 45 a 59 anos, 60 a 74 anos e >74 anos), e fazendo-se a regressão log-linear dos coeficientes padronizados, para determinar a porcentagem anual de mudança.

Para verificar se nenhuma faixa etária menor contribuía desproporcionalmente para a tendência encontrada, ou se a essa tendência particular não era mascarada pelo agrupamento maior, adotou-se uma estratificação etária em intervalos menores. Como a estratificação etária em intervalos inferiores a 5 anos resultou em grande oscilação dos coeficientes para os anos de óbito individuais, em função do reduzido número de óbitos, agrupou-se os anos em período quinquenais. Após esta estratificação, o efeito do período por grupo etário foi analisado a partir dos modelos de regressão log-linear, determinando-se a porcentagem de mudança na mortalidade para cada uma das faixas etárias.

Para testar se as tendências da mortalidade por faixa etária poderiam estar relacionadas com um aumento ou diminuição da incidência, fez-se a análise da tendência da incidência no Município de São Paulo no período de 1969 a 1998, comparando-se o padrão de mudança obtido dos modelos de regressão log-linear dos coeficientes de incidência com os de mortalidade.

4.6.3 *Análise do Efeito da Coorte de Nascimento*

Na análise do efeito da coorte de nascimento sobre a tendência da mortalidade, primeiramente utilizou-se a representação gráfica [ESTÈVE et

al. 1994, ROBERTSON e BOYLE 1998], onde os coeficientes padronizados foram plotados, em escala logarítmica, em função da coorte de nascimento, para cada gênero, e em cada gênero para cada local de residência. As coortes de nascimento nesta representação foram construídas adotando-se, tanto para o período quanto para a idade, intervalos quinquenais e desse modo obtendo-se intervalos decenais de coortes de nascimento [HOLFORD 1991]. Foram considerados apenas os grupos etários em que o coeficiente de mortalidade fosse diferente de zero. Desse modo, foram abrangidas 13 faixas etárias, de 20-24 a 80-84 anos, e 16 coortes de nascimento (1893 a 1973). As coortes de nascimento decenais foram identificadas pelo primeiro ano central do intervalo, ou seja a coorte de 1943 representa anos de nascimento de 1939 a 1948.

Para análise do efeito coorte, considerando também os efeitos do período e da idade, foi adotada a técnica não-paramétrica desenvolvida por TARONE e CHU (1992). Nesta técnica, a sobreposição das coortes de nascimento é reduzida pelo uso de intervalos bienais para a idade e para o período.

Os anos de óbito e as idades foram agrupados em intervalos de 2 anos, obtendo-se intervalos de coortes de nascimento quadrienais. A coorte de nascimento foi identificada pelo menor ano entre os dois centrais. Assim, a coorte de 1928 compreende os anos de nascimento de 1927 a 1930.

Os coeficientes de mortalidade para os períodos e faixas etárias bienais foram inseridos em uma tabela, cujas colunas representavam o ano de diagnóstico, as linhas o ano de nascimento e as diagonais o grupo etário.

O corte inferior e superior para o intervalo de coortes assim construído, foram definidos pelos grupos etários mais jovens e mais velhos, a partir dos quais o coeficiente de mortalidade fosse diferente de zero em todos os períodos bienais. Desse modo, o corte superior é dado pelo grupo etário de 80 a 81 anos e o corte inferior pelo grupo etário de 28 a 29 anos. Como resultado, a coorte mais velha, coberta no estudo, seria a dos nascidos em 1898, e a coorte mais jovem a dos nascidos em 1968. Assim, foram abrangidos 27 grupos etários (28-29 anos a 80-81 anos), 10 intervalos bienais (1979-1980 a 1997-1998), e 36 coortes de nascimento (de 1898 a 1968).

A porcentagem de mudança foi determinada segundo a relação:

$$\%_{mudança} = \frac{(CP_{i+1,j+1} - CP_{ij})}{CP_{ij}} \times 100, \text{ onde } i = 1, \dots, 36 \text{ e } j = 1, \dots, 10$$

Fazendo-se todas as combinações possíveis para as coortes de 1898 a 1968, e para os períodos de 1979-1980 a 1997-1998, obteve-se uma tabela com 9 colunas (comparações entre períodos adjacentes) e 35 linhas (comparações entre coortes adjacentes). O número de comparações variou de 1, para o primeiro e último par de coortes adjacentes, correspondentes aos grupos etários extremos (de 80 a 81 anos e de 28 a 29 anos), a 9, para os 19 pares de coortes sucessivas de 1914 a 1952. Em cada uma das linhas

foi contado o número de aumentos da mortalidade, sendo o resultado comparado com o valor esperado caso não houvesse influência da coorte.

Em caso de validade da hipótese nula (coeficientes de mortalidade constantes, ao longo dos períodos e das coortes de nascimento sucessivos), o número de aumentos nas k comparações possíveis teria média igual à $k/2$ e variância de $(k+2)/12$ [TARONE e CHU 1992]. Para as linhas correspondendo ao número máximo de comparações, a média de aumentos esperada era 4,5 com uma variância de 0,92.

Para a melhor identificação das variações na tendência trabalhou-se com o maior número de comparações possíveis. No bloco de coortes no qual se obteve o número máximo de comparações (da coorte de 1914 à coorte de 1952), construiu-se um total de 11 sub-blocos compreendendo 4 coortes cada um. O tamanho do bloco foi escolhido de modo que os anos anteriores a 1920 ficassem em um mesmo bloco, pois este ano marca a mudança do estereótipo da pele alva para o da pele bronzeada. A média esperada para estes sub-blocos era 13,5 aumentos com uma variância de 4,08.

A significância estatística dos aumentos encontrados por sub-bloco foi determinada usando o teste estatístico normal, com valores de p bicaudais. Efetuou-se o ajuste conservativo para múltiplas comparações, multiplicando-se o valor do p obtido para cada bloco de coortes de nascimento por 11 (total de sub-blocos) [TARONE e CHU 1992].

O teste para os efeitos do período e da idade, foi usando os valores de p bicaudais binomial exato, onde o valor esperado seria $\frac{1}{2}$.

4.7 Análises Estatísticas

As análises estatísticas foram feitas com o auxílio das planilhas eletrônicas geradas no programa Excell 97 [MICROSOFT 1997]. Os modelos de regressão log-linear foram construídos utilizando-se o programa estatístico EpiInfo 6.04 [CDC 1996].

5 RESULTADOS

5.1 Análise Demográfica

No período de 20 anos abrangidos neste estudo, foram registrados 4324 óbitos por melanoma cutâneo no Estado de São Paulo, sendo que mais de 30% desses óbitos ocorreram no Município de São Paulo. Ao longo deste período, a contribuição da Capital para o total de óbitos apresentou flutuações, alternando períodos de máximo e períodos de mínimo, mantendo-se, entretanto, sempre acima dos 30% (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição dos óbitos por melanoma cutâneo e porcentagem, segundo gênero, local de residência e ano de ocorrência do óbito, Estado de São Paulo, período de 1979 a 1998.

Local de Residência	Ano de Óbito			
	1979-1983	1984-1988	1989-1993	1994-1998
Masculino				
Capital	175 (37,8%)	155 (31,5%)	244 (35,0%)	262 (32,4%)
Demais Cidades	288 (62,2%)	337 (68,5%)	454 (65,0%)	546 (67,6%)
Estado de São Paulo	463 (100,0%)	492 (100,0%)	698 (100,0%)	808 (100,0%)
Feminino				
Capital	135 (42,9%)	140 (36,6%)	212 (40,1%)	202 (31,7%)
Demais Cidades	180 (57,1%)	242 (63,4%)	317 (59,9%)	435 (68,3%)
Estado de São Paulo	315 (100,0%)	382 (100,0%)	529 (100,0%)	637 (100,0%)

Fonte: Dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade, DATASUS

Para o gênero masculino, o número de óbitos ocorridos na cidade de São Paulo apresenta um padrão de crescimento em períodos quinquenais sucessivos, excetuando-se o segundo período, no qual se verifica uma

ligeira queda. Padrão similar foi observado para o gênero feminino, no qual o período apresentando um decréscimo no número de óbitos é o último quinquênio.

Do total de óbitos, 2461 ocorreram entre indivíduos do gênero masculino e 1863 óbitos entre indivíduos do gênero feminino. De um modo geral, há uma predominância do gênero masculino nos óbitos por melanoma, ficando a proporção acima de 55%, na maior parte dos anos abrangidos neste estudo. Em apenas quatros anos, não consecutivos, a proporção de óbitos entre as mulheres ficou acima de 45%, se aproximando da obtida entre homens (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição dos óbitos por melanoma cutâneo e porcentagem, segundo gênero e ano de ocorrência do óbito, Estado de São Paulo, período de 1979 a 1998.

Ano de Óbito	Gênero				Total
	Masculino		Feminino		No
	No	%	No	%	
1979	81	65,9	42	34,1	123
1980	80	57,1	60	42,9	140
1981	108	61,7	67	38,3	175
1982	94	56,6	72	43,4	166
1983	100	57,5	74	42,5	174
1984	102	60,0	68	40,0	170
1985	89	56,0	70	44,0	159
1986	91	51,1	87	48,9	178
1987	98	55,7	78	44,3	176
1988	112	58,6	79	41,4	191
1989	115	57,5	85	42,5	200
1990	144	59,3	99	40,7	243
1991	125	51,0	120	49,0	245
1992	148	56,9	112	43,1	260
1993	166	59,5	113	40,5	279
1994	143	51,6	134	48,4	277
1995	149	59,4	102	40,6	251
1996	166	53,2	146	46,8	312
1997	170	59,4	116	40,6	286
1998	180	56,4	139	43,6	319
Total	2461	56,9	1863	43,1	4324

Fonte: Dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade, DATASUS

A idade média entre homens variou de 53,6 anos no primeiro quinquênio para 57,6 anos no último, apontando para um aumento na proporção de indivíduos mais velhos.

Isto fica evidente ao se estratificar a idade em cinco grupos etários, onde se observa que a proporção de óbitos em indivíduos com idade mais avançada (acima de 60 anos) vem aumentando de um período quinquenal para outro, enquanto a contribuição das três faixas que representam os indivíduos de meia idade e mais jovem vem diminuindo (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição dos óbitos por melanoma cutâneo e porcentagem, para homem, segundo idade e ano de ocorrência do óbito, Estado de São Paulo, 1979 a 1998.

Idade	Ano de Óbito			
	1979-1983	1984-1988	1989-1993	1994-1998
<30	34 (7,3%)	31 (6,3%)	34 (4,9%)	41 (5,1%)
30-44	98 (21,2%)	102 (20,7%)	134 (19,3%)	132 (16,4%)
45-59	155 (33,5%)	168 (34,1%)	216 (31,1%)	226 (28,0%)
60-74	134 (28,9%)	138 (28,1%)	211 (30,4%)	286 (35,4%)
≥75	42 (9,1%)	53 (10,8%)	99 (14,3%)	122 (15,1%)
Total	463 (100,0%)	492 (100,0%)	698 (100,0%)	808 (100,0%)

Fonte: Dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade, DATASUS

Este padrão acompanha, em parte, a variação observada na distribuição da população residente no Estado de São Paulo para estes mesmos grupos etários, na qual se nota o envelhecimento da população masculina ao longo dos períodos quinquenais (Figura 1), e conseqüentemente um aumento da população em risco nas faixas etárias correspondentes às idades mais avançadas.

Figura 1. Proporção etária da população masculina, residente no Estado de São Paulo, no período de 1979 a 1998.

Fonte: Dados da Fundação Sistema Estadual de Análises de Dados, São Paulo

Entre as mulheres, a idade média variou de 57 anos no primeiro período para 59,8 no último quinquênio, também indicando um aumento na proporção de óbitos entre indivíduos com idade mais avançada.

Ao se estratificar a idade em cinco grupos etários, não se obtém um padrão tão uniforme quanto ao observado entre os homens, mas ainda assim percebe-se um decréscimo na contribuição das duas primeiras faixas para o total de óbitos nos três últimos períodos, e um aumento da proporção de óbitos entre indivíduos mais velhos, mais acentuado para aqueles com idade superior a 75 anos (Tabela 4).

Tabela 4. Distribuição dos óbitos por melanoma cutâneo e porcentagem, para mulher, segundo idade e ano de ocorrência do óbito, Estado de São Paulo, 1979 a 1998.

Idade	Ano de Óbito			
	1979-1983	1984-1988	1989-1993	1994-1998
<30	18 (5,7%)	24 (6,3%)	27 (5,1%)	27 (4,2%)
30-44	59 (18,7%)	73 (19,1%)	100 (18,9%)	115 (18,1%)
45-59	89 (28,3%)	93 (24,3%)	144 (27,2%)	158 (24,8%)
60-74	101 (32,1%)	123 (32,2%)	163 (30,8%)	193 (30,3%)
≥75	48 (15,2%)	69 (18,1%)	95 (18,0%)	144 (22,6%)
Total	315 (100,0%)	382 (100,0%)	529 (100,0%)	637 (100,0%)

Fonte: Dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade, DATASUS

Similarmente ao observado para os homens, a população feminina residente no Estado de São Paulo tem apresentado um envelhecimento, conforme ilustrado na figura 2, e também para este gênero têm-se o aumento da população em risco nos períodos quinquenais sucessivos no grupo etário dos mais idosos.

Figura 2. Proporção etária da população feminina, residente no Estado de São Paulo, no período de 1979 a 1998

Fonte: Dados da Fundação Sistema Estadual de Análises de Dados, São Paulo

5.2 Análise da Tendência segundo Gênero, Idade e Local de Residência

5.2.1 Comparação entre Gêneros

Ao se plotar os coeficientes padronizados de mortalidade em função do ano de óbito, obtêm-se um padrão crescente da mortalidade por melanoma cutâneo no Estado de São Paulo, para ambos os gêneros, no período de 1979 a 1998. Na figura 3, pode-se observar a tendência de crescimento na mortalidade em função do período quinquenal em que ocorreu o óbito, sendo o padrão bem semelhante para ambos os gêneros, exceto pela acentuada inflexão, no período de 1984-1988, na curva para o gênero masculino.

Figura 3. Coeficientes médios de mortalidade por melanoma cutâneo, padronizado por Idade, segundo gênero e ano de óbito, para o Estado de São Paulo, no período de 1979 a 1998.

A razão dos coeficientes padronizados entre gêneros indica uma sobremortalidade por melanoma para os homens, altamente significativa ($p<0,010$), nos quatro períodos quinquenais, conforme mostrado na tabela 5. Estes valores oscilam em torno de 1,50, com uma variação ligeiramente maior no primeiro e segundo períodos, sugerindo que taxas de aumento da mortalidade para homens e mulheres poderiam estar bem próximas.

Tabela 5. Razão entre gêneros dos coeficientes padronizados de mortalidade por melanoma cutâneo, segundo local de residência e ano de óbito, Estado de São Paulo, 1979 a 1998.

Local de Residência	Ano de Óbito			
	1979-1983	1984-1988	1989-1993	1994-1998
Capital	1,46 (1,15; 1,85)*	1,35 (1,06; 1,72)*	1,44 (1,19; 1,74)*	1,75 (1,44; 2,12)*
Demais Cidades	1,65 (1,28; 2,12)**	1,45 (1,16; 1,81)**	1,57 (1,30; 1,91)**	1,41 (1,19; 1,67)**
Estado de São Paulo	1,56 (1,28; 1,89)**	1,41 (1,18; 1,69)**	1,51 (1,29; 1,76)**	1,50 (1,30; 1,73)**

*Intervalo de confiança 95%

**Intervalo de confiança 99%

Para se analisar a influência que o Município de São Paulo, onde ocorre uma proporção elevada dos óbitos por melanoma no Estado, tem sobre a tendência global da mortalidade, procedeu-se à estratificação do local de residência em Capital e Demais Cidades, e determinou-se o coeficiente padronizado por idade para cada um dos estratos, nos quatro períodos quinquenais.

Ao plotar-se os coeficientes em função do período, obtém-se uma tendência de crescimento da mortalidade por melanoma cutâneo no total de

municípios do Estado, excluindo-se a capital, para ambos os gêneros (figura 4).

Figura 4. Coeficientes médios de mortalidade por melanoma cutâneo, padronizado por idade, segundo gênero e ano de óbito, para o total de Municípios do Estado de São Paulo, excluindo a Capital, no período de 1979 a 1998.

Entre as mulheres, neste estrato, pode-se observar o aumento quase linear da mortalidade para os períodos consecutivos, sendo a curva obtida praticamente representada por uma reta.

A curva para o gênero masculino, não apresenta linearidade similar, principalmente em virtude da queda na mortalidade registrada no período de 1984-1988.

A razão dos coeficientes padronizados entre gêneros indica também uma sobremortalidade por melanoma para os homens, altamente significativa ($p < 0,010$), porém com uma oscilação maior dos valores, indicando períodos de maior aumento ou diminuição da diferença dos coeficientes de mortalidade entre os gêneros, conforme apresentado na tabela 5.

Ao longo do período de 20 anos, tem-se uma taxa de aumento menor para o gênero masculino na transição do primeiro para o segundo quinquênio, e do terceiro para o último. O primeiro período destaca-se por apresentar maior diferença entre os coeficientes para o gênero masculino e para o feminino, a qual indicaria uma força de mortalidade maior atuando na população masculina residente no total de Municípios do Estado, excluindo-se a Capital, neste quinquênio.

A mortalidade no Município de São Paulo também apresenta uma tendência de crescimento para o gênero masculino, com uma acentuada queda no período de 1984-1988, a qual possivelmente estaria exercendo uma influência sobre a tendência global da mortalidade por melanoma no Estado (Figura 5).

Figura 5. Coeficientes médios de mortalidade por melanoma cutâneo, padronizado por Idade, segundo gênero e ano de óbito, para a Capital do Estado de São Paulo, no período de 1979 a 1998.

O padrão de crescimento da mortalidade não fica tão evidenciado para o gênero feminino, em cuja curva se verifica uma alternância de aumento e redução do coeficiente para quinquênios consecutivos, sendo que um desses períodos de mínimo (quinquênio de 1984-1988) coincide com o observado na curva do gênero masculino (Figura 5), sugerindo um efeito similar atuando sobre ambas as forças de mortalidade.

Neste estrato, a razão dos coeficientes padronizados entre gêneros indica também uma sobremortalidade por melanoma para os homens, estatisticamente significativa ($p < 0,050$), porém com uma menor intensidade do que a observada no estrato Demais Cidades (tabela 5).

Nos três primeiros quinquênios os valores para a Capital situam-se abaixo dos valores obtidos para as Demais Cidades, sugerindo que a

sobremortalidade para homens seria menor na Capital. O último período destaca-se por apresentar a maior diferença entre os coeficientes para os gêneros masculino e feminino para a Capital, e a menor diferença entre os coeficientes para o estrato Demais Cidades, o que poderia sugerir existência de algum fator atuando mais fortemente sobre a mortalidade por melanoma entre homens na Capital e menos sobre as mulheres, ou ainda melhorando o prognóstico para as mulheres.

5.2.2 Comparação entre Capital e Demais Cidades do Estado de São Paulo

Tabela 6. Razão entre local de residência (Capital/Demais Cidades) dos coeficientes padronizados de mortalidade por melanoma cutâneo, segundo gênero e ano de óbito, Estado de São Paulo, 1979 a 1998.

Gênero	Ano de Óbito			
	1979-1983	1984-1988	1989-1993	1994-1998
Masculino	1,24 (1,01; 1,52)*	0,99 (0,81; 1,20)*	1,25 (1,05; 1,48)*	1,24 (1,06; 1,46)*
Feminino	1,41 (1,11; 1,78)*	1,06 (0,85; 1,31)*	1,37 (1,13; 1,65)*	1,00 (0,85; 1,19)*

*Intervalo de confiança 95%

Ao se comparar, na tabela 6, os coeficientes de mortalidade obtidos para os estratos Capital e Demais Cidades, têm-se que a diferença entre os coeficientes permanece praticamente constante para o gênero masculino, com uma sobremortalidade estatisticamente significativa para a Capital ($p<0,050$). Este resultado estaria indicando uma força de mortalidade maior na Capital e também sugerindo uma taxa de crescimento na tendência da

mortalidade praticamente semelhante para os dois estratos, podendo ser decorrente de um novo fator atuando de forma semelhante em ambas as populações.

A única exceção é representada pelo período de 1984-1988, no qual a diferença entre os coeficientes de mortalidade não apresenta significância estatística, e a proporção dos coeficientes padronizados é bem próximo da unidade. Este resultado indica que no período em questão a mortalidade na Cidade de São Paulo se aproximou da obtida para o resto do Estado.

A proximidade entre os coeficientes decorre da queda na mortalidade, observada no período. Esta queda fez com que o valor do coeficiente de mortalidade ficasse abaixo do esperado período de 1984-1988, caso prevalecesse a tendência de crescimento linear, definida pelos demais quinquênios. Isto introduziu um desvio da linearidade, como pode ser observado na figura 5.

A diferença entre os coeficientes padronizados, para o gênero feminino, não apresenta um padrão linear bem definido, como o observado para os homens. A proporção entre os coeficientes oscila, alternando períodos com sobremortalidade estatisticamente significativa ($p < 0,050$) para a Capital em relação ao resto do Estado, com períodos em que a diferença entre os coeficientes não é significativa.

Nos períodos em que se tem a sobremortalidade para a Capital (primeiro e terceiro quinquênio), a diferença obtida para as mulheres é superior à obtida para homens, sugerindo que os fatores possivelmente

atuantes sobre a mortalidade por melanoma seriam qualitativa ou quantitativamente maiores na Capital do que no resto do Estado, sendo esta diferença menos acentuada entre os homens nos mesmos períodos.

No segundo e último quinquênio não há diferença estatística entre os dois coeficientes, indicando que a mortalidade por melanoma na Capital se aproximou do obtido no resto do Estado. A aproximação entre os coeficientes é decorrente da queda na mortalidade entre as mulheres na Capital, o que reflete a oscilação da mortalidade em picos e inflexões, como pode ser observado na figura 5.

5.2.3 Comparação entre Mortalidade e Incidência por Melanoma no Município de São Paulo, segundo Gênero

Considerando-se que o Município de São Paulo concentra aproximadamente 30% da população residente do Estado de São Paulo, e que a mortalidade na Capital tem uma influência acentuada sobre a mortalidade global do Estado, sendo inclusive mais elevada em alguns dos períodos quinquenais, a análise comparativa da mortalidade e incidência no Município de São Paulo, poderia fornecer informações importantes sobre a tendência da mortalidade no Estado de São Paulo.

Na figura 6 estão plotados os coeficientes médios de incidência em função do ano de diagnóstico, para ambos os gêneros na Capital. A curva abrange um período de 30 anos, que vai de 1969 a 1998, sendo que apenas a primeira metade deste intervalo é representada por anos consecutivos agrupados em quinquênios. Na segunda metade, os anos de diagnóstico

estão espaçados, tendo dois períodos representados por um ano isolado (1988 e 1993) e um período por dois anos (1997 e 1998). Embora esta diferença na representação do período possa resultar em subestimação ou superestimação dos coeficientes, não invalida a análise comparativa da incidência e mortalidade.

Figura 6. Coeficientes médios de incidência por melanoma cutâneo, padronizado por Idade, segundo gênero e ano de diagnóstico, para a Capital do Estado de São Paulo, no período de 1969 a 1998.

As curvas de incidência para os gêneros masculino e feminino apresentam padrões bem similares de crescimento, seguindo praticamente paralelas, porém com os coeficientes para homens se mantendo sempre um pouco acima aos coeficientes para as mulheres.

Ao se determinar a razão entre os coeficientes padronizados tem-se que não há diferença significativa na incidência entre os gêneros. Este resultado indicaria um aumento similar da força de morbidade para ambos, sugerindo que fatores possivelmente atuantes sobre a incidência de melanoma seriam qualitativa ou quantitativamente semelhantes para homens e mulheres na Capital (tabela 7).

Tabela 7. Coeficientes padronizados de incidência por melanoma cutâneo, segundo gênero e ano de diagnóstico, Capital do Estado de São Paulo, 1969 a 1998.

Gênero	Ano de Diagnóstico					
	1969-1973	1974-1978	1979-1983	1988	1993	1997-1998
Masculino	2,61	2,57	3,28	3,77	4,23	6,90
(EP) §	(0,17)	(0,15)	(0,17)	(0,34)	(0,35)	(0,30)
Feminino	2,38	2,47	3,01	2,94	3,79	5,79
(EP) §	(0,14)	(0,13) §	(0,15)	(0,29)	(0,32)	(0,27)
CPI_{maso}/CPI_{fem} ¶	1,10	1,04	1,09	1,28	1,16	1,19
	(0,92; 1,31)*	(0,89; 1,22)*	(0,94; 1,26)*	(0,99; 1,67)*	(0,88; 1,41)*	(1,05; 1,35)*

*Intervalo de confiança 95%

§ Erro padrão do coeficiente padronizado de incidência

¶ Proporção entre gêneros dos coeficientes padronizados de incidência

A única exceção é representada pelo último período (1997-1998), no qual se observa uma incidência maior para o gênero masculino quando comparada ao feminino, sendo a diferença entre os coeficientes padronizados estatisticamente significativa ($p < 0,050$).

Nos dois períodos anteriores (1988 e 1993) também se observa uma diferença maior entre os gêneros, porém esta diferença não é significativa, possivelmente por serem estes representados por anos isolados.

Comparando-se os dados de incidência com os obtidos para mortalidade tem-se, que embora na maior parte do período estudado a incidência não seja significativamente diferente entre gêneros ocorre uma sobremortalidade para gênero masculino, sugerindo possivelmente um pior prognóstico do melanoma entre homens.

Não obstante, o acentuado aumento da incidência na transição do penúltimo para o último período, é acompanhado por um pequeno aumento na mortalidade entre os homens e uma grande queda na mortalidade entre as mulheres, podendo indicar um possível aumento dos casos com melhor prognóstico para ambos os gêneros.

5.3 Análise do Efeito do Período

Na tabela 8 são apresentados os coeficientes de mortalidade para homens. Pode-se verificar que apesar de pequenas oscilações dos coeficientes o padrão de crescimento da mortalidade em função do ano de óbito é bem marcado.

No período de 1984 a 1988, nota-se que os coeficientes foram excepcionalmente mais baixos do que no quinquênio anterior, tendo 3 anos contribuído mais substancialmente (1985, 1986 e 1987). Esta ocorrência fica evidenciada na inflexão da curva de mortalidade para o Estado apresentada na figura 3.

Tabela 8. Coeficientes de mortalidade, padronizados por idade, por melanoma cutâneo por 100.000 habitantes, para homens, segundo local de residência e ano de óbito, Estado de São Paulo, período de 1979 a 1998.

Ano de Óbito	Local de Residência		Total do Estado de São Paulo
	Capital	Demais Cidades	
1979	0,96	0,99	0,99
1980	1,18	0,87	0,97
1981	1,42	1,07	1,18
1982	1,31	0,93	1,06
1983	1,14	0,99	1,04
1984	1,03	0,99	1,00
1985	0,81	0,93	0,89
1986	0,91	0,89	0,89
1987	0,96	0,94	0,94
1988	1,00	1,02	1,02
1989	1,29	0,87	1,00
1990	1,22	1,28	1,26
1991	1,25	0,97	1,05
1992	1,71	1,09	1,27
1993	1,38	1,27	1,31
1994	1,27	1,15	1,19
1995	1,45	0,94	1,08
1996	1,57	1,15	1,27
1997	1,17	1,20	1,19
1998	1,53	1,16	1,26
% Anual de mudança*	1,75 [§]	1,22 [¶]	1,33 [*]

*Estimada pelo método de regressão linear aplicado ao logaritmo natural dos coeficientes de mortalidade

[§] $p < 0,025$

[¶] $p < 0,010$

^{*} $p < 0,005$

Quando se estratifica o local de residência em Capital e Demais Cidades, verifica-se que a maior influência para queda na mortalidade no Estado observada nesses três anos foi a redução da mortalidade na Capital. Na maior parte dos anos, a mortalidade por melanoma na Capital se manteve acima da obtida no resto do Estado, apresentando inclusive um padrão de aumento mais acentuado.

Efetuada-se a regressão linear simples do logaritmo natural dos coeficientes de mortalidade para homens, obtêm-se um modelo indicando uma tendência de crescimento da mortalidade no Estado de São Paulo altamente significativa ($p < 0,005$), com uma porcentagem de aumento anual de 1,33.

Os modelos obtidos para os estratos Capital e Demais Cidades, também indicaram uma tendência temporal de crescimento da mortalidade por melanoma significativa ($p < 0,025$ e $p < 0,010$). Entretanto, a velocidade de crescimento foi bem maior na Capital (1,75% de aumento anual) quando comparada ao resto do Estado (1,22% de aumento anual). Desse modo, a tendência na Capital possivelmente estaria exercendo uma forte influência sobre a tendência global do Estado.

Na tabela 9 são apresentados os coeficientes de mortalidade para o gênero feminino. Nota-se que entre as mulheres, o aumento da mortalidade por melanoma no Estado é mais claramente definido do que entre os homens. Também para esse gênero são observadas oscilações nos

coeficientes de mortalidade, porém o padrão de crescimento ao longo dos anos fica bastante evidente.

Tabela 9. Coeficientes de mortalidade, padronizados por idade, por melanoma cutâneo por 100.000 habitantes, para mulheres, segundo local de residência e ano de óbito, Estado de São Paulo, período de 1979 a 1998.

Ano de Óbito	Local de Residência		Total do Estado de São Paulo
	Capital	Demais Cidades	
1979	0,69	0,35	0,47
1980	0,79	0,57	0,65
1981	0,81	0,67	0,72
1982	0,93	0,67	0,76
1983	0,87	0,65	0,73
1984	0,53	0,69	0,63
1985	0,60	0,69	0,66
1986	0,92	0,67	0,76
1987	0,83	0,60	0,68
1988	0,59	0,65	0,63
1989	0,86	0,57	0,67
1990	0,90	0,71	0,78
1991	1,19	0,74	0,89
1992	0,88	0,74	0,79
1993	0,93	0,71	0,78
1994	0,83	0,91	0,88
1995	0,73	0,64	0,67
1996	0,81	0,96	0,91
1997	0,72	0,74	0,73
1998	0,92	0,75	0,81
% Anual de mudança*	0,74 ^{ns}	2,23 [*]	1,56 [*]

*Estimada pelo método de regressão linear aplicado ao logaritmo natural dos coeficientes de mortalidade

^{ns} NS= não significante, $p > 0,050$

^{*} $p < 0,005$

Ao estratificar-se o local de residência em Capital e Demais Cidades, verifica-se que o crescimento da mortalidade no Estado é influenciado predominantemente pelas Demais Cidades de São Paulo. O efeito da mortalidade na Capital sobre a mortalidade no Estado é de suavização do crescimento global.

Na Capital se observa uma flutuação maior dos coeficientes de mortalidade, não definindo um padrão de aumento na Capital. Esta flutuação não ocorre no conjunto dos demais municípios do Estado, onde a oscilação dos coeficientes é bem suave e o aumento da mortalidade ao longo dos anos fica bem evidenciada (tabela 9).

A regressão linear simples do logaritmo natural dos coeficientes de mortalidade para mulheres, resultou em um modelo no qual a tendência de crescimento no Estado de São Paulo foi altamente significativa ($p < 0,005$). A porcentagem de aumento anual estimada foi de 1,56.

Quando se faz a regressão para os estratos Capital e Demais Cidades, verifica-se que a influência da Capital sobre a mortalidade no Estado é de atenuação da velocidade de aumento. No modelo encontrado para a Capital a tendência de crescimento não foi estatisticamente significativa. A porcentagem anual de aumento da mortalidade foi de apenas 0,74.

A mortalidade para o gênero feminino no Estado de São Paulo é predominantemente influenciada pela mortalidade no conjunto de Municípios, excluindo-se a Capital. O modelo para este estrato foi altamente

significante ($p<0,005$) , com uma porcentagem anual de aumento de 2,23, conforme ilustrado na tabela 9.

5.4 Análise dos Efeitos do Período e da Idade

Tomando-se os anos individuais e agrupando-se a idade em cinco faixas etárias, pode-se analisar a tendência temporal da mortalidade em grupos etários específicos.

Tabela 10. Porcentagem anual de mudança na mortalidade por melanoma cutâneo, para homens, segundo local de residência e idade, Estado de São Paulo, 1979 a 1998.

Idade	Local de Residência						Total do Estado de São Paulo		
	Capital			Demais Cidades					
	% Anual*	F _{1,18} [§]	p ^ª	% Anual*	F _{1,18} [§]	p ^ª	% Anual*	F _{1,18} [§]	p ^ª
<30	0,03	0,00	NS	0,93	0,20	NS	-0,04	0,00	NS
30-44	-0,45	0,12	NS	-0,76	0,46	NS	-0,68	0,49	NS
45-59	-0,18	0,02	NS	0,55	0,65	NS	0,19	0,12	NS
60-74	2,52	5,80	<0,050	2,15	8,47	<0,010	2,21	11,62	<0,005
≥75	6,63	13,75	<0,005	2,66	3,63	NS	4,15	13,86	<0,005

*Estimada pelo método de regressão linear aplicado ao logaritmo natural dos coeficientes de mortalidade

§Teste F de Snedecor

ª NS= não significante, $p>0,050$

Na tabela acima são apresentados os resultados para o gênero masculino, e pode-se observar que apenas nas duas faixas representando os mais idosos é que os modelos alcançaram a significância estatística. Nestes grupos etários a tendência de crescimento foi altamente significativa ($p<0,005$), com porcentagens anuais de 2,21 (60 a 74 anos) e 4,41 (≥75 anos). Este resultado está em concordância com o aumento na proporção de

óbitos observado entre os mais idosos, em períodos quinquenais sucessivos.

A tendência nos outros grupos etários não foi estatisticamente significativa, porém este resultado pode ser, em parte, consequência do reduzido número de óbitos distribuídos nestas faixas, o que ocasiona maior oscilação dos coeficientes de mortalidade.

Ao se estratificar o local de residência, se obtêm para a mortalidade na Capital um resultado similar ao do Estado. Na Capital, também os dois últimos grupos etários são aqueles apresentando tendência de crescimento significativa. Para os homens residentes na Capital e com idade entre 60 e 74 anos a mortalidade cresce 2,52 % ao ano ($p < 0,050$). Entre os indivíduos com idade igual ou superior a 75 anos, o crescimento é mais acelerado, com uma taxa de aumento de 6,63% ao ano e uma tendência altamente significativa ($p < 0,005$).

No resto do Estado apenas entre os indivíduos com idade entre 60 e 74 anos é que a tendência de crescimento é significativa ($p < 0,010$), apresentando um aumento de 2,15% ao ano.

Para o gênero feminino (tabela 11), apenas o modelo para grupo etário correspondente às mulheres mais idosas (idade superior ou igual a 75 anos) alcançou a significância estatística no Estado de São Paulo. A tendência de crescimento da mortalidade foi altamente significativa ($p < 0,001$), com uma taxa de aumento anual de 3,75%.

Tabela 11. Porcentagem anual de mudança na mortalidade por melanoma cutâneo, para mulheres, segundo local de residência e idade, Estado de São Paulo, 1979 a 1998.

Idade	Local de Residência						Total do Estado de São Paulo		
	Capital			Demais Cidades			Paulo		
	% Anual*	F _{1,18} [§]	p [¶]	% Anual*	F _{1,18} [§]	p [¶]	% Anual*	F _{1,18} [§]	p [¶]
<30	-0,39	0,05	NS	1,53	0,76	NS	2,40	1,31	NS
30-44	3,14	5,71	<0,050	0,11	0,01	NS	1,09	1,17	NS
45-59	-0,53	0,11	NS	2,31	6,20	<0,025	1,43	3,36	NS
60-74	-0,15	0,01	NS	2,67	3,45	NS	0,89	1,14	NS
≥75	4,01	4,85	<0,050	3,98	11,96	<0,005	3,78	21,28	<0,001

*Estimada pelo método de regressão linear aplicado ao logaritmo natural dos coeficientes de mortalidade

§Teste F de Snedecor

¶NS= não significativa, p>0,050

Também para este gênero, o resultado da tendência está em concordância com o aumento na proporção de óbitos observado entre os indivíduos com idade mais avançada, nos períodos quinquenais sucessivos.

Nos demais grupos etários os modelos não foram estatisticamente significantes. Isto poderia estar associado ao número ainda mais reduzido de óbitos entre as mulheres quando comparado aos homens, que resultou em elevada flutuação dos coeficientes de mortalidade.

Quando o local de residência foi estratificado, obteve-se em ambos os estratos modelos estatisticamente significantes para os mais idosos. As taxas de crescimento anual encontradas foram de 4,01% na Capital (p<0,050) e 3,89% no resto do Estado (p<0,005).

Na Capital, a faixa correspondente às mulheres com idade entre 30 e 44 anos, também apresentou uma tendência de crescimento da mortalidade

significante ($p < 0,050$), com um aumento anual de 3,14%, a qual é comparável à observada para as mais idosas.

No resto do Estado, outro grupo etário apresentando tendência de crescimento significativo ($p < 0,025$), foi aquele representando mulheres com idade entre 45 e 59 anos. Neste grupo a taxa aumento anual estimada foi de 2,31%.

5.4.1 *Análise dos Efeitos do Período e da Idade para Grupos Etários Quinquêniais*

Como adoção dos grupos etários maiores poderia estar mascarando alguma tendência da mortalidade relevante, optou-se por fazer a análise em grupos quinquêniais compreendidos entre 20 e 89 anos.

Em virtude do número de óbitos anuais não ser suficientemente grande, a distribuição em grupos etários quinquêniais resultou em elevada oscilação dos coeficientes de mortalidade, passando inclusive pelo zero. A fim de contornar esta limitação optou-se por agrupar os anos de ocorrência do óbito em períodos quinquêniais. Embora com este procedimento se perca graus de liberdade no modelo de regressão, atenua-se o efeito da oscilação nos coeficientes, possibilitando analisar a tendência.

Tabela 12. Coeficientes de mortalidade e porcentagem anual de mudança na mortalidade por melanoma cutâneo, para homens, segundo idade e ano de óbito, para o Estado de São Paulo, no período de 1979 a 1998.

Idade	Ano de Óbito				% Anual de Mudança*		
	1979-1983	1984-1988	1989-1993	1994-1998	%	F _{1,2} §	p [¶]
20-24	0,16	0,15	0,09	0,15	-1,50	0,33	NS
25-29	0,31	0,21	0,33	0,28	0,37	0,03	NS
30-34	0,56	0,48	0,61	0,66	1,49	1,76	NS
35-39	0,89	0,90	0,65	0,51	-3,84	16,12	NS
40-44	1,10	0,83	1,21	0,93	-0,22	0,01	NS
45-49	1,79	1,58	1,73	1,37	-1,43	3,10	NS
50-54	2,02	2,29	2,59	2,50	1,53	7,75	NS
55-59	3,01	2,66	3,22	2,88	0,11	0,02	NS
60-64	4,15	3,32	4,05	4,82	1,30	0,84	NS
65-69	3,95	4,03	4,97	5,48	2,42	23,48	<0,050
70-74	5,34	4,17	6,22	7,41	2,80	2,30	NS
75-79	5,19	5,75	9,85	9,24	4,64	8,47	NS
80-84	7,76	7,37	8,23	11,02	2,35	4,54	NS
85-89	6,35	5,75	11,92	9,93	4,23	2,81	NS

*Estimada pelo método de regressão linear aplicado ao logaritmo natural dos coeficientes de mortalidade

§Teste F de Snedecor

¶ NS= não significante, $p>0,050$

Na tabela 12 são apresentados os coeficientes de mortalidade, específicos por idade, no Estado de São Paulo, para os homens, distribuídos em intervalos etários de cinco anos, nos quatro períodos quinquenais.

Nesta tabela pode-se observar que em grande parte dos grupos etários a oscilação dos coeficientes não permite a definição de uma tendência crescente ou decrescente da mortalidade. Desse modo, os modelos de regressão e as porcentagens anuais de mudança resultantes não atingiram a significância estatística.

A única tendência estatisticamente significativa ($p < 0,050$), foi o crescimento da mortalidade para homens com idade entre 65 e 69 anos, para a qual se estimou uma taxa de mudança anual de 2,42%.

Para os indivíduos com idade entre 35 e 39 anos, se obteve uma tendência decrescente da mortalidade, com uma taxa de decréscimo de 3,84% ao ano, que embora não tenha sido estatisticamente significativa, está bem próximo da significância.

Nos grupos etários 50-54, 60-64, 70-74, 75-79 e 80-84, pode-se notar um padrão de crescimento dos coeficientes em períodos sucessivos, porém a tendência da mortalidade, obtida a partir do modelo de regressão, não atingiu a significância estatística, principalmente pela presença de coeficientes mais altos ou mais baixos que o esperado, caso se mantivesse a linha de tendência.

Estratificando-se pelo local de residência, obteve-se a distribuição etária dos coeficientes de mortalidade mostrados nas tabelas 13 e 14. Pode-se notar que tanto em direção à significância quanto em sentido oposto, a tendência no Estado é fortemente influenciada pela mortalidade na Capital.

Tabela 13. Coeficientes de mortalidade e porcentagem anual de mudança na mortalidade por melanoma cutâneo, para homens, segundo idade e ano de óbito, para o total de Municípios do Estado de São Paulo, excluindo a Capital, no período de 1979 a 1998.

Idade	Ano de Óbito				% Anual de Mudança*		
	1979-1983	1984-1988	1989-1993	1994-1998	%	F _{1,2} §	P
20-24	0,16	0,17	0,08	0,12	-3,13	0,99	NS
25-29	0,32	0,18	0,35	0,25	-0,34	0,01	NS
30-34	0,58	0,45	0,58	0,59	0,65	0,24	NS
35-39	0,67	0,86	0,59	0,50	-2,48	2,13	NS
40-44	1,12	0,93	0,99	1,00	-0,53	0,51	NS
45-49	1,83	1,49	1,77	1,20	-2,17	2,36	NS
50-54	1,40	2,67	2,81	2,50	3,64	2,08	NS
55-59	2,62	2,40	2,75	2,78	0,63	1,14	NS
60-64	3,37	3,02	3,80	4,30	1,93	3,87	NS
65-69	3,86	4,74	4,43	4,80	1,18	2,75	NS
70-74	5,36	3,61	6,18	7,00	2,71	1,12	NS
75-79	6,03	6,40	8,42	9,23	3,15	29,42	<0,050
80-84	8,72	8,02	6,28	11,56	1,21	0,21	NS
85-89	2,37	3,29	9,38	8,03	9,88	9,11	NS

*Estimada pelo método de regressão linear aplicado ao logaritmo natural dos coeficientes de mortalidade

§Teste F de Snedecor

||NS= não significante, $p>0,050$

No estrato Demais Cidades, cujos coeficientes são apresentados na tabela 13, a significância estatística foi alcançada apenas no grupo etário de 75 a 79 anos ($p<0,050$). Para este grupo a taxa de crescimento da mortalidade foi estimada em 3,15% ao ano.

Os modelos de regressão para os outros grupos etários de indivíduos com idade superior a 50 anos (50-54, 55-59, 60-64, 65-69 e 70-74), embora não tenham resultado em tendência significativa, indicam um padrão de crescimento.

Para os grupos etários compreendendo aqueles com idade inferior a 50 anos, a oscilação dos coeficientes foi bem maior e os modelos não foram estatisticamente significantes. Entretanto os dados sugerem uma estabilização dos coeficientes para os indivíduos de meia idade (30 a 49 anos), com exceção do grupo de 35 a 39, para o qual se nota uma tendência de decréscimo.

Tabela 14. Coeficientes de mortalidade e porcentagem anual de mudança na mortalidade por melanoma cutâneo, para homens, segundo idade e ano de óbito para a Capital do Estado de São Paulo, no período de 1979 a 1998.

Idade	Ano de Óbito				% Anual de Mudança*		
	1979-1983	1984-1988	1989-1993	1994-1998	%	F _{1,2} §	p [¶]
20-24	0,17	0,13	0,13	0,22	1,64	0,41	NS
25-29	0,28	0,27	0,31	0,37	1,86	7,12	NS
30-34	0,53	0,53	0,68	0,83	3,26	17,60	NS
35-39	1,30	0,98	0,79	0,54	-5,83	142,17	<0,010
40-44	1,05	0,62	1,71	0,75	0,01	0,00	NS
45-49	1,72	1,77	1,64	1,79	0,08	0,03	NS
50-54	3,23	1,51	2,08	2,50	-0,88	0,07	NS
55-59	3,77	3,23	4,34	3,11	-0,57	0,13	NS
60-64	5,80	3,98	4,62	6,15	0,65	0,09	NS
65-69	4,14	2,42	6,22	7,21	5,34	1,80	NS
70-74	5,30	5,49	6,30	8,45	3,12	13,92	NS
75-79	3,26	4,19	13,47	9,26	8,98	4,62	NS
80-84	5,54	5,84	12,99	9,71	5,09	3,11	NS
85-89	14,42	11,47	18,68	15,44	1,39	0,49	NS

*Estimada pelo método de regressão linear aplicado ao logaritmo natural dos coeficientes de mortalidade

§Teste F de Snedecor

¶ NS= não significante, p>0,050

Na Capital, apenas o modelo para o grupo etário de 35 a 39 anos atingiu a significância estatística. A tendência foi altamente significativa ($p < 0,010$), porém aponta para redução da mortalidade, a qual apresenta uma taxa de decréscimo de 5,83% ao ano (tabela 14).

Nos dois grupos etários anteriores (25-29 e 30-34) pode-se notar um padrão de crescimento dos coeficientes de mortalidade, apesar dos modelos de regressão não resultarem em tendência estatisticamente significativa. Para a faixa etária de 25 a 29 anos obteve-se uma taxa anual de crescimento de 1,86%, e para a de 30 a 34 anos uma taxa de aumento de 3,26%, sendo esta última bem próxima à significância estatística.

Nas faixas etárias abrangendo os indivíduos mais velhos (idade superior a 60 anos), o único grupo para o qual a tendência obtida mais se aproximou da significância foi o de 70 a 74 anos. Nesta faixa etária nota-se claramente o padrão de crescimento dos coeficientes para os quinquênios consecutivos. Entretanto, no modelo de regressão log-linear a tendência de crescimento obtida não alcança a significância estatística, embora se aproxime desta. Isto decorre da reta estimada não oferecer o melhor ajuste para os coeficientes (pela inspeção do diagrama de dispersão verifica-se que uma parábola explicaria melhor a mortalidade para este grupo). Pelo modelo linear, a taxa de aumento da mortalidade entre homens com idade entre 70 e 74 foi de 3,12% ao ano.

Nas duas faixas etárias subseqüentes os dados sugerem uma tendência de crescimento da mortalidade, embora a significância estatística

não tenha sido alcançada no modelo. Este desvio da linearidade foi causado pelos coeficientes do último quinquênio.

Também para a Capital os dados sugerem uma estabilização dos coeficientes para os indivíduos de meia idade, porém abrangendo uma faixa mais estreita (40 a 49 anos).

Tabela 15. Coeficientes de mortalidade e porcentagem anual de mudança na mortalidade por melanoma cutâneo, para mulheres, segundo idade e ano de óbito, para o Estado de São Paulo, no período de 1979 a 1998.

Idade	Ano de Óbito				% Anual de Mudança*		
	1979-1983	1984-1988	1989-1993	1994-1998	%	F _{1,2} §	p [¶]
20-24	0,06	0,07	0,11	0,11	4,65	22,31	<0,010
25-29	0,12	0,24	0,20	0,21	3,06	1,34	NS
30-34	0,27	0,28	0,46	0,41	3,42	4,45	NS
35-39	0,55	0,61	0,49	0,47	-1,29	2,50	NS
40-44	0,74	0,70	0,84	0,91	1,58	5,65	NS
45-49	1,07	0,99	0,94	1,20	0,59	0,29	NS
50-54	1,24	0,91	1,71	1,42	2,10	0,69	NS
55-59	1,46	1,57	2,14	1,69	1,53	1,06	NS
60-64	2,17	1,97	2,51	1,99	-0,03	0,00	NS
65-69	2,93	3,46	3,16	3,37	0,67	0,99	NS
70-74	4,31	3,86	4,47	5,05	1,24	2,19	NS
75-79	4,51	3,92	4,20	6,60	2,46	1,65	NS
80-84	5,05	7,38	6,15	7,95	2,38	2,56	NS
85-89	7,64	8,84	9,88	12,00	4,01	35,08	<0,010

*Estimada pelo método de regressão linear aplicado ao logaritmo natural dos coeficientes de mortalidade

§Teste F de Snedecor

¶NS= não significante, p>0,050

Os coeficientes de mortalidade por faixa etária quinquenal, para o gênero feminino, no Estado de São Paulo, são mostrados na tabela 15. Nesta tabela pode-se notar que as duas faixas extremas apresentam uma

tendência de crescimento da mesma ordem e com a mesma significância ($p < 0,010$).

As taxas de aumento obtidas para esses dois grupo foram de 4,65% ao ano para as mais jovens (20 a 24 anos), e 4,01% ao ano para as mais idosas (85 a 89 anos).

Nos demais grupos etários das mulheres jovens e das idosas, nota-se a tendência de crescimento dos coeficientes, embora os modelos de regressão não tenham alcançado a significância estatística. Esta tendência pode ser observada nas faixas etárias de 25 a 29 anos, 30 a 34 anos, 40 a 44 anos, 55 a 59 anos, 65 a 69 anos, 70 a 74 anos, 75 a 79 anos e 80 a 84 anos.

O padrão sugerido pelas tendências seria de uma desaceleração do crescimento no sentido das mais idosas para as de meia idade. Nas faixas correspondentes à meia idade, teria uma aparente estabilização, porém não tão marcante quanto a observada para os homens. A partir dos 44 anos o crescimento da mortalidade sofreria novamente uma aceleração, atingindo no grupo mais jovem patamares semelhantes ao das mais idosas.

Similarmente ao observado para o gênero masculino, no grupo etário de 35 a 39 anos se obteve uma tendência decrescente, embora o modelo de regressão não tenha atingido a significância. O padrão de decréscimo dos coeficientes fica mais evidente para os últimos 3 quinquênios.

Tabela 16. Coeficientes de mortalidade e porcentagem anual de mudança na mortalidade por melanoma cutâneo, para mulheres, segundo idade e ano de óbito, para o total de Municípios do Estado de São Paulo, excluindo a Capital, no período de 1979 a 1998.

Idade	Ano de Óbito				% Anual de Mudança*		
	1979-1983	1984-1988	1989-1993	1994-1998	%	F _{1,2} §	p [¶]
20-24	0,07	0,09	0,16	0,16	6,25	16,01	NS
25-29	0,17	0,30	0,22	0,21	0,74	0,07	NS
30-34	0,33	0,27	0,46	0,39	1,98	0,88	NS
35-39	0,69	0,38	0,36	0,42	-3,05	1,61	NS
40-44	0,60	0,80	0,66	0,84	1,63	1,48	NS
45-49	0,94	0,95	0,92	1,28	1,78	2,29	NS
50-54	1,30	0,90	1,45	1,62	2,30	0,97	NS
55-59	1,12	1,27	1,93	1,72	3,49	5,90	NS
60-64	1,74	1,96	2,12	1,90	0,70	0,87	NS
65-69	2,13	3,67	3,18	3,36	2,46	1,49	NS
70-74	3,22	4,68	4,14	4,44	1,70	1,53	NS
75-79	4,69	2,70	3,89	6,49	2,72	0,57	NS
80-84	3,68	7,31	6,21	8,38	4,72	4,29	NS
85-89	5,96	9,38	5,18	11,77	2,94	0,62	NS

*Estimada pelo método de regressão linear aplicado ao logaritmo natural dos coeficientes de mortalidade

§Teste F de Snedecor

¶NS= não significante, $p > 0,050$

Ao se estratificar o local de residência em Capital e Demais Cidades, conforme mostrado nas tabelas 16 e 17, fica evidente que na faixa etária compreendendo as mulheres mais jovens (20 a 24 anos), a tendência de crescimento é determinada basicamente pela mortalidade do total de Municípios do Estado de São Paulo, excluindo-se a Capital. Para este grupo etário o modelo de regressão resultou em uma tendência de crescimento bem próxima à significância, com um aumento anual estimado de 6,25%.

Nas faixas etárias abrangendo mulheres com idade superior a 40 anos, do estrato Demais Cidades, também se pode notar o padrão de crescimento dos coeficientes. Entretanto, nestes grupos tendência de crescimento está mais afastada da significância estatística.

No estrato Demais Cidades, se observa o padrão decrescente dos coeficientes no grupo etário de 35 a 39 anos, principalmente nos três primeiros quinquênios. Aparentemente, o padrão de decréscimo observado para o Estado de São Paulo seria influenciado pela tendência do estrato Demais Cidades.

Na tabela 17 são apresentados os coeficientes de mortalidade para o gênero feminino, para o estrato Capital. Neste estrato, não foi possível construir o modelo de regressão para faixa correspondente às mulheres com idade entre 20 e 24 anos, em virtude dos coeficientes para os dois últimos períodos serem iguais a zero. Nas duas faixas etárias subseqüentes, os modelos de regressão resultaram em tendências bem próximas à significância estatística, com aumento anual estimado de 10,39% (25 a 29 anos) e 6,89% (30 a 34 anos).

Nos demais grupos etários a grande oscilação dos coeficientes não permite definir uma linha de tendência. Entretanto, os dados sugerem um padrão de crescimento da mortalidade para as mulheres mais velhas (idade entre 65 e 79 anos), e uma aparente estabilização para as de meia idade (45 a 49 anos).

Tabela 17. Coeficientes de mortalidade e porcentagem anual de mudança na mortalidade por melanoma cutâneo, para mulheres, segundo idade e ano de óbito para a Capital do Estado de São Paulo, no período de 1979 a 1998.

Idade	Ano de Óbito				% Anual de Mudança*		
	1979-1983	1984-1988	1989-1993	1994-1998	%	F _{1,2} §	p [¶]
20-24	0,42	0,42	0,00	0,00	-	-	-
25-29	0,05	0,13	0,17	0,22	10,39	13,40	NS
30-34	0,17	0,30	0,45	0,45	6,89	13,44	NS
35-39	0,29	1,03	0,77	0,58	3,71	0,46	NS
40-44	0,99	0,50	1,19	1,06	2,12	0,28	NS
45-49	1,29	1,08	0,97	1,03	-1,56	4,28	NS
50-54	1,12	0,94	2,25	0,96	0,83	0,03	NS
55-59	2,05	2,12	2,57	1,64	-0,95	0,25	NS
60-64	2,93	1,99	3,29	2,18	-0,77	0,09	NS
65-69	4,37	3,06	3,13	3,39	-1,45	1,01	NS
70-74	6,18	2,37	5,11	6,31	1,69	0,12	NS
75-79	4,20	6,08	4,78	6,81	2,45	2,01	NS
80-84	7,45	7,51	6,03	7,07	-0,75	0,59	NS
85-89	10,67	7,82	19,32	12,51	2,80	0,58	NS

*Estimada pelo método de regressão linear aplicado ao logaritmo natural dos coeficientes de mortalidade

§Teste F de Snedecor

¶ NS= não significante, $p>0,050$

5.4.2 Comparação entre a Tendência da Mortalidade e a da Incidência no Município de São Paulo

Comparando-se as tendências da mortalidade por melanoma para o gênero masculino na Capital (tabela 14), com as obtidas para incidência (tabela 18), verifica-se que entre os mais jovens e os mais velhos tanto a incidência quanto a mortalidade apresentam uma tendência de crescimento.

Tabela 18. Coeficientes de incidência e porcentagem anual de mudança na incidência de melanoma cutâneo, para homens, segundo idade e ano de diagnóstico para a Capital do Estado de São Paulo, no período de 1969 a 1998.

Idade	Ano de Diagnóstico						% Anual de Mudança*		
	1969- 1973	1974- 1978	1979- 1983	1988	1993	1997- 1998	%	F _{1,4} [§]	p [¶]
20-24	0,44	0,95	0,95	0,21	0,65	1,48	1,94	0,29	NS
25-29	0,74	1,09	1,54	1,14	1,34	2,49	3,74	10,16	<0,050
30-34	2,12	1,67	1,56	2,48	1,92	4,49	2,68	2,83	NS
35-39	2,82	2,08	2,79	3,12	3,01	5,64	2,71	5,55	NS
40-44	2,64	2,63	2,86	4,46	4,90	7,12	4,24	38,62	<0,005
45-49	4,50	4,96	4,99	5,59	6,46	6,60	1,62	77,50	<0,001
50-54	4,90	4,87	8,11	8,33	4,78	10,63	2,22	2,13	NS
55-59	9,54	6,83	11,27	10,51	8,92	16,37	1,98	2,68	NS
60-64	8,66	9,07	12,09	15,18	16,03	25,26	4,25	68,83	<0,005
65-69	12,27	9,00	11,26	20,13	27,16	28,05	4,69	14,76	<0,025
70-74	7,59	9,52	18,19	20,03	22,59	41,36	6,59	65,89	<0,005
75-79	12,50	15,19	15,42	7,40	26,40	51,24	4,67	2,79	NS
80-84	8,37	13,35	11,69	39,97	27,42	45,79	7,03	17,65	<0,025
85-89	21,48	20,70	12,18	0,00	29,00	72,92	4,68	3,23	NS
CIP[†]	2,61	2,57	3,28	3,77	4,23	6,90	3,78	33,14	<0,005

*Estimada pelo método de regressão linear aplicado ao logaritmo natural dos coeficientes de incidência

§Teste F de Snedecor

¶NS= não significante, p>0,050

†Coeficiente de Incidência padronizado por idade

Esta coincidência de direção das tendências pode ser notada nos grupos etários de 25 a 29 anos, 60 a 64 anos, 65 a 69 anos, 70 a 74 anos e 80 a 84 anos, para os quais obteve-se modelos de regressão estatisticamente significantes e taxas anuais de aumento de 3,74% (p<0,050), 4,25% (p<0,005), 4,69% (p<0,025), 6,59% (p<0,005) e 7,03% (p<0,025), respectivamente.

Para os indivíduos com idade entre 30 a 34 anos, cuja tendência de crescimento da mortalidade se aproxima da significância, também se obteve uma tendência de crescimento da incidência, porém esta não foi significativa.

Na faixa subsequente (35 a 39 anos) obteve-se tendência estatisticamente significativa de decréscimo da mortalidade. Entretanto, pode-se notar o padrão de aumento dos coeficientes de incidência, principalmente nos últimos quatro períodos, embora o modelo de regressão não tenha resultado em tendência significativa.

Para as faixas intermediárias (40 a 44 anos e 45 a 49 anos), os modelos também resultaram em tendência de crescimento da incidência altamente significativa, com taxas anuais de aumento de 4,24% ($p < 0,005$) e 1,62% ($p < 0,001$), respectivamente. A tendência da incidência nestas duas faixas contrasta com a da mortalidade, a qual apresenta taxa de aumento anual reduzido (não significativa), indicando uma aparente estabilização. Este padrão pode ser observado na tabela 14, onde se nota a pequena variação dos coeficientes de mortalidade entre os períodos quinquenais sucessivos.

Os resultados das comparações entre as tendências da mortalidade e da incidência para o gênero masculino, sugerem que entre os mais jovens (idade inferior a 35 anos) e entre os mais velhos (idade superior a 60 anos) não teria ocorrido alteração do prognóstico, posto que o padrão de aumento da incidência é acompanhado por um padrão similar de aumento da mortalidade.

Para os grupos intermediários, idade entre 35 e 49 anos, embora se note um aumento considerável da incidência, este não é acompanhado por um aumento da mesma ordem da mortalidade, sugerindo um melhor prognóstico dos casos.

Para o gênero feminino, ao se comparar os dados de mortalidade (tabela 17) com os dados de incidência (tabela 19), nota-se um padrão semelhante ao obtido para o gênero masculino. Nas faixas abrangendo as mulheres mais jovens (25 a 29 anos e 30 a 34 anos) os dados sugerem uma velocidade de aumento da mortalidade maior do que a da incidência, embora os modelos de regressão não tenham resultado em tendência estatisticamente significativa.

Nos grupos etários compreendidos entre 35 e 59 anos, obteve-se modelos de regressão estatisticamente significantes ($p < 0,025$). A tendência encontrada foi de crescimento da incidência, com taxas anuais de aumento de 4,58% (35 a 39 anos), 4,38% (40 a 44 anos), 2,33% (45 a 49 anos), 2,24% (50 a 54 anos) e 3,16% (55 a 59 anos).

Tabela 19. Coeficientes de incidência e porcentagem anual de mudança na incidência de melanoma cutâneo, para mulheres, segundo idade e ano de diagnóstico para a Capital do Estado de São Paulo, no período de 1969 a 1998.

Idade	Ano de Diagnóstico						% Anual de Mudança*		
	1969- 1973	1974- 1978	1979- 1983	1988	1993	1997- 1998	%	F _{1,4} §	p [¶]
20-24	0,99	0,49	0,79	0,21	0,43	1,62	0,42	0,01	NS
25-29	1,09	1,40	0,86	1,06	0,63	2,81	1,46	0,31	NS
30-34	1,84	1,56	1,93	1,67	2,20	5,07	3,47	4,70	NS
35-39	1,90	2,25	2,47	4,24	3,21	6,64	4,58	18,47	<0,025
40-44	2,57	2,25	4,89	3,75	5,04	7,50	4,38	14,90	<0,025
45-49	5,11	4,47	5,13	6,05	6,51	8,84	2,33	16,09	<0,025
50-54	5,37	5,95	5,35	6,62	7,10	10,04	2,24	13,33	<0,025
55-59	7,11	6,37	7,57	7,89	13,19	13,56	3,16	15,45	<0,025
60-64	7,15	9,90	9,01	10,03	7,65	14,45	1,65	2,40	NS
65-69	7,90	9,94	13,17	8,60	23,73	21,67	4,22	8,13	<0,050
70-74	6,46	9,94	18,58	15,37	20,38	28,12	5,47	28,73	<0,010
75-79	18,80	6,58	10,63	10,14	12,19	33,77	2,74	0,99	NS
80-84	7,47	14,04	17,54	15,25	9,34	48,36	4,66	3,03	NS
85-89	14,65	12,64	16,96	8,72	34,12	44,18	4,58	3,41	NS
CIP[†]	2,38	2,47	3,01	2,94	3,79	5,79	3,32	23,41	<0,010

*Estimada pelo método de regressão linear aplicado ao logaritmo natural dos coeficientes de incidência

§Teste F de Snedecor

¶NS= não significante, $p>0,050$

†Coeficiente de Incidência padronizado por idade

Para as mulheres mais velhas (idade superior a 60 anos), apenas nos grupos etários abrangendo as idades de 65 a 69 anos e 70 a 74 anos, a tendência de crescimento da incidência foi significativa, com taxas anuais de aumento de 4,22% ($p<0,050$) e 5,47% ($p<0,010$), respectivamente.

Nos demais grupos, embora se note um padrão de crescimento da mortalidade, ao se fazer a regressão não se obteve tendência com significância estatística.

Ao se analisar os resultados das comparações entre a mortalidade e a incidência de melanoma para o gênero feminino, pode-se notar que nos grupos etários compreendendo as mais jovens (idade inferior a 34 anos), obteve-se tendência de crescimento da mortalidade com uma velocidade superior à da incidência. Embora as tendências não tenham atingido a significância, estes resultados sugerem um pior prognóstico para as mulheres mais jovens.

A tendência de crescimento da incidência nos grupos etários abrangendo mulheres com idade entre 35 e 69 anos (velocidade de aumento em alguns grupos superior à das mais jovens), não é acompanhada por um aumento expressivo da mortalidade. Embora as tendências obtidas para a mortalidade não tenham sido estatisticamente significantes, o padrão definido pelos coeficientes no diagrama de dispersão aponta para um crescimento suave ou ainda um decréscimo. Estes dados sugerem um melhor prognóstico dos casos de melanoma diagnosticados nestes grupos etários.

Entre as mulheres com idade superior a 69 anos, tanto a incidência quanto a mortalidade apontam para um crescimento da taxa anual de aumento. Nestes grupos etários, o padrão definido pelos coeficientes nos diagramas de dispersão indica um crescimento acentuado, embora a tendência da mortalidade não tenha sido significativa. Estes resultados

sugerem que não teria ocorrido alteração do prognóstico para estes grupos, posto que o padrão de aumento da incidência é acompanhado por um padrão similar de aumento da mortalidade.

5.5 Análise do Efeito da Coorte de Nascimento

5.5.1 *Análise do Efeito da Coorte para Intervalos Decenais de Anos de Nascimento*

A partir da análise da tendência da mortalidade por grupo etário e da comparação com a tendência da incidência na Capital, pode-se perceber os indícios de uma influência da coorte de nascimento sobre essas tendências. Para se estudar melhor esse efeito foram efetuadas primeiramente as análises gráficas.

Os coeficientes de mortalidade foram plotados em função da coorte de nascimento. Para traçar as curvas, o ano de óbito e a idade ao óbito foram agrupados em intervalos quinquenais, resultando em intervalos de coortes de nascimento decenais. A identificação da coorte de nascimento é feita pelo quinto ano do intervalo. Desse modo, a coorte de 1938 representa o intervalo de anos de nascimento de 1934 a 1943. Embora este procedimento resulte em superposição das coortes de nascimento, possibilita a visualização das mudanças na direção da tendência da mortalidade com o avançar das coortes.

Figura 7. Coeficientes médios de mortalidade por melanoma cutâneo, padronizado por idade, para homens, segundo idade e coorte de nascimento, para o Estado de São Paulo, no período de 1979 a 1998.

No gráfico ilustrado na figura 7 estão representadas as curvas de mortalidade para homens no Estado de São Paulo. Neste gráfico pode-se notar um aumento da mortalidade em cada coorte sucessiva entre os homens nascidos até de 1933 (intervalo de 1929 a 1938). A partir da coorte de 1938 observa-se uma estabilização e queda na mortalidade, ocorrendo uma inversão da tendência. Esta inversão indicaria um decréscimo na mortalidade com o avançar das coortes de nascimento. A tendência da mortalidade volta a ser ascensional para as coortes mais jovens, notadamente a partir de 1953 (intervalo de 1949 a 1958).

Figura 8. Coeficientes médios de mortalidade por melanoma cutâneo, padronizado por idade, para homens, segundo idade e coorte de nascimento, para o total de Municípios do Estado de São Paulo, excluindo a Capital, no período de 1979 a 1998.

Ao se estratificar o local de residência em Capital (figura 9) e Demais Cidades (figuras 8), obteve-se para este último um padrão semelhante ao encontrado para o Estado de São Paulo. Na figura 9 pode-se notar que para a Capital o intervalo de coortes no qual ocorre o decréscimo não fica tão claro como no outro estrato, sendo porém evidente o crescimento da tendência para indivíduos nascidos a partir de 1953.

Tanto para a mortalidade no Estado de São Paulo quanto para a dos dois estratos (Demais Cidades e Capital), a faixa etária de 35 a 39 anos, desvia-se do padrão de aumento da mortalidade para coortes sucessivas, indicando um possível efeito da idade.

Figura 9. Coeficientes médios de mortalidade por melanoma cutâneo, padronizado por Idade, para homens, segundo idade e coorte de nascimento, para a Capital do Estado de São Paulo, no período de 1979 a 1998.

Para o gênero feminino, ao contrário do observado para os homens, os blocos de coortes com inversão da tendência da mortalidade não ficam bem definidos (figura 10). O aumento da mortalidade em coortes sucessivas ocorre para mulheres nascidas até 1923 (intervalo de 1919 a 1928),

tendência bem marcada para os grupos etários correspondente às mais idosas (acima de 70 anos).

A partir de 1928 se observa uma queda na mortalidade, com ligeiras ascensões em coortes sucessivas, mas não sendo uniforme em todas os grupos etários abrangidos.

A inversão da tendência, de decréscimo para aumento, ocorre para coortes nascidas após 1943 (intervalo de 1939 a 1948). Ao contrário do observado entre os homens, a tendência de crescimento neste bloco é bastante marcada.

Figura 10. Coeficientes médios de mortalidade por melanoma cutâneo, padronizado por idade, para mulheres, segundo idade e coorte de nascimento, para o Estado de São Paulo, no período de 1979 a 1998.

Estratificando-se o local de residência em Demais Cidades (figura 11) e Capital (figura 12), verifica-se que o padrão de inversão da tendência fica

mais evidenciado no estrato Demais Cidades do que para o total do Estado de São Paulo. Entretanto, ao contrário do observado para o gênero masculino, neste estrato (figura 11) as inversões na tendência não estão tão bem demarcadas.

A transição da tendência, de crescente para decrescente, ocorre na coorte de 1928 (intervalo de 1924 a 1933). A partir dessa coorte pode-se notar a inversão das curvas para o sentido descendente.

Figura 11. Coeficientes médios de mortalidade por melanoma cutâneo, padronizado por idade, para mulheres, segundo idade e coorte de nascimento, para o total de Municípios do Estado de São Paulo, excluindo a Capital, no período de 1979 a 1998.

A ascensão da tendência da mortalidade, ocorre para as mulheres nascidas a partir de 1943, sendo este padrão de aumento mais marcante para as coortes mais jovens.

Para a Capital as inversões da mortalidade não ficam tão evidenciadas, em virtude da grande oscilação dos coeficientes em grupos etários específicos. Não obstante, pode-se notar o sentido descendente das curvas para as coortes de nascimento a partir de 1928, e a ascensão para as mulheres nascidas a partir de 1943.

Figura 12. Coeficientes médios de mortalidade por melanoma cutâneo, padronizado por Idade, para mulheres, segundo idade e coorte de nascimento, para a Capital do Estado de São Paulo, no período de 1979 a 1998.

Tanto para o Estado de São Paulo quanto para o estrato Demais Cidades, a mortalidade nas faixas etárias de 25 a 29 anos e de 35 a 39 anos desvia-se do padrão aumento em coortes sucessivas. O mesmo padrão pode ser notado para o estrato Capital na faixa etária de 35 a 39 anos. Os desvios observados nas tendências estariam indicando um possível efeito da idade.

5.5.2 Análise do Efeito Coorte para Intervalos Quadrienais de Anos de Nascimento, considerando os Efeitos do Período e da Idade.

A análise gráfica da tendência da mortalidade revelou, em ambos os gêneros, um aparente padrão trifásico no qual se tem uma fase decrescente, entremeando duas de crescimento. Como o intervalo em que ocorre a tendência descendente da mortalidade compreende um número reduzido de coortes da nascimento, a superposição das coortes decenais poderia não permitir um delineamento claro do bloco de coortes em que o decréscimo ocorre. Outrossim, este padrão pode estar associado a influência do período e da idade, sendo necessária a análise conjunta dos três efeitos.

O método não-paramétrico de TARONE e CHU, minimiza a superposição das coortes de nascimento e permite analisar a influência do período e da idade sobre os aumentos ou decréscimos encontrados.

Na aplicação deste método os anos de óbito e as idades foram agrupados em intervalos bienais, resultando em coortes de nascimento agrupadas em intervalos quadrienais. A coorte de nascimento foi identificada pelo menor ano entre os dois centrais. Os coeficientes de mortalidade para

os períodos e faixas etárias bienais foram inseridos em uma tabela, cujas colunas representavam o ano de diagnóstico, as linhas o ano de nascimento e as diagonais o mesmo grupo etário. A porcentagem de mudança foi determinada a partir da diferença entre os coeficientes de mortalidade de coortes adjacentes.

Nas tabelas 20 e 21 são apresentadas as porcentagens de mudança do coeficiente de mortalidade por melanoma cutâneo para os gêneros masculino e feminino, respectivamente. As colunas representam as comparações entre períodos adjacentes e as linhas as comparações entre coortes adjacentes. As diagonais da tabela correspondem às comparações dentro de um mesmo grupo etário, sendo a diagonal superior referente à faixa de 80-81 anos, e a diagonal inferior ao grupo de 28-29 anos.

Também são apresentados na tabela os números de acréscimos observado e esperado, e o nível de significância estatística dos aumentos observados. Para blocos de 4 coortes consecutivas, compreendidas no intervalo de 1914 a 1952, a média de aumento esperado é 13,5.

Na tabela 20, pode-se observar que entre os homens, o sub-bloco abrangendo as coortes de nascimento de 1924-1930 foi o que apresentou o maior número médio de acréscimos (6,67), sendo este valor significativamente maior do que a média esperada ($p=0,0013$). O aumento permanece significativo mesmo após ajuste para múltiplas comparações ($p=0,0221$). Este resultado indicaria um aumento da mortalidade para as

coortes de nascimento de 1924 a 1930 ou, tomando-se o intervalo completo de anos de nascimento, para os nascidos entre 1923 e 1932.

O menor número médio de acréscimos foi igual a 3, e corresponde às coortes de nascimento de 1916-1922, o qual está significativamente abaixo da média esperada ($p=0,0257$). Porém, ao se fazer o ajuste para as múltiplas comparações obteve-se um valor de p igual a 0,4369, não se mantendo a significância estatística para estes decréscimos. Embora não tenha alcançado a significância estatística ao se fazer o ajuste conservativo, este resultado sugere uma redução da mortalidade para as coortes entre 1916 e 1922 ou, tomando-se os intervalos completos, para os nascidos entre 1915 e 1924.

Para verificar se algum grupo etário estaria contribuindo desproporcionalmente para o aumento na mortalidade, comparou-se os dois sub-blocos com tendências opostas. O grupo etário de 70 a 79 anos (áreas demarcadas em verde na tabela 20) tem 12 comparações para as coortes de 1916-1922, das quais 4 (33%) resultaram em aumento, e 1 comparação para as coortes de 1924-1930, a qual corresponde a um aumento (100%). Para o grupo etário de 60 a 69 anos, em ambos os sub-blocos, tem-se 14 comparações (áreas demarcadas em azul na tabela 20), sendo que para as coortes de 1916-1922 ocorreram 5 acréscimos (36%) e para a coorte de 1924-1930 ocorreram 10 acréscimos (71%). E finalmente, para o grupo etário de 50 a 59 anos (áreas demarcadas em amarelo na tabela 20), há 1 comparação para as coortes de 1916-1922, não representando um aumento (0%), e 12 comparações para as coortes de 1924-1924, das quais 8 (67%)

resultaram em aumento. Assim, o acréscimo da mortalidade pode ser observado em todos os grupos etários comuns aos dois sub-blocos, indicando que o aumento na tendência da mortalidade estaria associado à coorte, e não a uma sobre-representação de um grupo etário específico.

Analisando-se a influência do ano de óbito na tendência da mortalidade, tem-se que em cada um dos 9 pares de intervalos de ano de óbito (de 1979-1980 a 1997-1998), das 27 possíveis comparações independentes entre períodos adjacentes, da primeira para última coluna, os aumentos obtidos foram 15 (56%), 11 (41%), 9 (33%), 17 (63%), 18 (67%), 10 (37%), 14 (52%), 15 (56%) e 13 (48%).

Comparando-se essas proporções com o valor esperado de 50% (caso não houvesse influência do período), e aplicando o teste binomial exato bicaudal, tem-se que apenas para as comparações 1983-1984 versus 1985-1986 e 1987-1988 versus 1989-1990, os valores se aproximaram da significância ($p=0,087$). Esta variação próxima da significância, indicaria uma possível influência do período, que poderia ser explicada pelo decréscimo no número de óbitos observados nos biênios 1985-1986 e 1987-1988, quando comparado aos anos adjacentes.

Ao se comparar os resultados da análise pelo método de TARONE e CHU com os obtidos a partir dos gráficos, se observa ligeiras diferenças entre ambos. Nas duas análises se obteve uma fase em que ocorre o decréscimo seguido de um aumento.

Na análise das curvas da figura 7 para as coortes de nascidos até 1933 (1929 a 1938), incluindo neste grupo tanto as coortes de 1915 a 1924

quanto as coortes de 1923 a 1932, o padrão foi de crescimento. O resultado obtido pela aplicação da técnica não-paramétrica para as coortes mais jovens deste bloco (1923 a 1932), concorda com o crescimento observado no gráfico. Entretanto, para as coortes mais velhas (1915 a 1924), o padrão de crescimento notado nas curvas, não é confirmado na análise não-paramétrica. Esta diferença poderia estar associada a um possível mascaramento do padrão, decorrente da adoção dos intervalos quinquenais.

A fase de aumento para as coortes mais jovens (nascidos após 1953), nitidamente observada no gráfico, não pode ser analisada pelo método de TARONE e CHU. Estas coortes apresentavam coeficientes de mortalidade iguais a zero em parte dos períodos bienais, em virtude do reduzido número de óbitos nos grupos etários abaixo de 28 anos.

Na tabela 21, pode-se notar que para o gênero feminino, em nenhum dos blocos se obteve aumento que diferisse significativamente do valor médio esperado de 13,5 acréscimos.

O maior valor médio foi 5,67 acréscimos, obtido para as coortes de nascimento de 1938-1944, com $p=0,0836$. O aumento neste bloco de coortes não alcançou a significância estatística mesmo antes do ajuste para múltiplas comparações. Também a menor média de aumento (3,67), observada para o bloco de coortes 1930-1936, não alcançou a significância ($p=0,2150$). Similarmente ao obtido para o gênero masculino, também entre as mulheres se nota blocos de coortes com tendência opostas, embora não significantes estatisticamente. Estes resultados sugerem que as mulheres

nascidas entre 1930 e 1936 (tomando-se o intervalo completo, entre 1929 e 1938), tiveram uma redução da mortalidade, e que as nascidas entre 1938-1944 (tomando-se o intervalo completo, entre 1937 a 1946), tiveram um aumento da mortalidade, aumento este próximo à significância estatística.

Para verificar se algum grupo etário estaria contribuindo de forma mais acentuada para o aumento na mortalidade, comparou-se os dois blocos com tendências opostas. Para as mulheres com idade entre 50 e 59 anos (áreas demarcadas em amarelo na tabela 21), obteve-se 15 comparações para as coortes de 1930-1936, das quais 7 (47%) resultaram em aumento, e 9 comparações para as coortes de 1938-1944, sendo 7 (78%) correspondendo a aumentos. No grupo etário de 40 a 49 anos (áreas demarcadas em rosa na tabela 21), tem-se 6 comparações para o bloco de 1930-1936, sendo 3 (50%) resultantes em aumento, e 15 comparações para as coortes de 1938-1944, das quais 8 (53%). Este resultado indica que o aumento na tendência da mortalidade estaria associado à coorte, e não a uma sobre-representação de um grupo etário específico.

Analisando-se a influência do ano do óbito na tendência da mortalidade, tem-se que os acréscimos nas 9 comparações entre períodos adjacentes, começando em 1979-1980 e terminando em 1997-1998, foram 16 (59%), 10 (37%), 11 (41%), 13 (48%), 14 (52%), 17 (63%), 13 (48%), 14 (52%) e 10 (37%). Comparando-se essas proporções com o valor esperado de 50%, e aplicando o teste binomial exato bicaudal, tem-se que nenhuma das proporções difere significativamente do esperado, indicando não ocorrer um efeito do período sobre a tendência da mortalidade.

Ao se comparar os resultados da análise pelo método de TARONE e CHU com os obtidos a partir dos gráficos, se observa um padrão semelhante das fases de aumento e de decréscimo, com uma ligeira coincidência dos sub-blocos de coortes nas duas formas de análise. Assim como para os homens, também para as mulheres, em ambas as análises se obteve uma fase em que ocorre o decréscimo seguida de uma com aumento.

Na análise das curvas da figura 10, para as coortes entre 1928 e 1938, observa-se uma tendência de decréscimo da mortalidade, a qual coincide com a tendência obtida para o bloco de 1929 a 1938, na análise não-paramétrica. A inversão das curvas com o aumento da mortalidade, pode ser notada para as mulheres nascidas a partir de 1943 (tomando-se o intervalo completo, de 1939 a 1948), sendo essa fase de crescimento também praticamente coincidente com a tendência obtida para as coortes de 1937 a 1946 na análise não-paramétrica.

Também para o gênero feminino, o acentuado aumento para as coortes mais jovens (nascidas após 1953), nitidamente observada no gráfico, não pode ser analisada por meio da técnica não-paramétrica de TARONE e CHU. Estas coortes apresentavam coeficientes de mortalidade iguais a zero em parte dos períodos bienais, em virtude do reduzido número de óbitos nos grupos etários abaixo de 28 anos.

Tabela 20 Porcentagem de mudança no coeficiente de mortalidade por melanoma cutâneo para homens, no Estado de São Paulo, entre períodos bienais e coortes de nascimento adjacentes, 1979 a 1998.

Coortes de Nascimento	Períodos Bienais									N° de Acréscimos		
	1979/80x1981/82	1981/82x1983/84	1983/84x1985/86	1985/86x1987/88	1987/88x1989/90	1989/90x1991/92	1991/92x1993/94	1993/94x1995/96	1995/96x1997/98	Observado*	Esperado*	p
1898x1900	-9											
1900x1902	176	-54										
1902x1904	-7	-38	37									
1904x1906	550	-26	39	-8								
1906x1908	-37	20	-7	23	53							
1908x1910	180	88	-17	17	-30	-26						
1910x1912	54	-6	-29	-53	87	117	63					
1912x1914	84	105	-37	-6	87	-16	-5	-6				
1914x1916	-7	-44	-58	18	26	98	47	49	-2	10	13.5	0.0836
1916x1918	-42	-38	-69	68	126	-7	-35	-53	-9	9	13.5	0.0257
1918x1920	-22	-36	-8	506	-6	-38	-20	16	70	12	13.5	0.4593
1920x1922	-20	86	-34	70	-64	34	-20	83	-44	16	13.5	0.2150
1922x1924	-6	90	49	85	-41	217	-15	18	-23	18	13.5	0.0257
1924x1926	26	5	-21	-53	48	73	9	7	163	20	13.5	0.0013
1926x1928	75	20	-44	14	5	-18	69	-49	21	17	13.5	0.0836
1928x1930	27	-57	15	37	35	5	32	-38	57	14	13.5	0.8026
1930x1932	112	-4	129	-28	-4	1	46	-23	-42	11	13.5	0.2150
1932x1934	144	-15	32	-44	-15	-23	-31	43	-36	12	13.5	0.4593
1934x1936	48	-56	-16	-48	105	-16	91	19	-18	14	13.5	0.8026
1936x1938	26	-14	59	23	108	-30	9	-40	-48	14	13.5	0.8026
1938x1940	463	-30	-53	-24	17	-19	47	79	10	14	13.5	0.8026
1940x1942	-7	-7	-69	32	19	-31	19	-33	33	15	13.5	0.4593
1942x1944	-31	38	-54	276	35	4	-31	-20	5	14	13.5	0.8026
1944x1946	-7	69	23	55	17	-16	8	8	-18	14	13.5	0.8026
1946x1948	16	109	-83	-77	-26	-16	-59	-23	65	14	13.5	0.8026
1948x1950	-84	-44	-38	130	362	156	-18	108	6			
1950x1952	119	466	56	101	-45	-54	-15	40	2			
1952x1954		-59	-84	-44	-57	-7	-5	-53	-22			
1954x1956			-36	278	25	-6	91	33	52			
1956x1958				43	89	18	-4	-36	64			
1958x1960					59	-40	54	60	-52			
1960x1962						-23	36	-28	-31			
1962x1964							-2	25	0			
1964x1966								97	-22			
1966x1968									-50			

*Blocos compostos por 3 linhas e 4 coortes de nascimento

Tabela 21. Porcentagem de mudança no coeficiente de mortalidade por melanoma cutâneo para mulheres, no Estado de São Paulo, entre períodos bienais e coortes de nascimento adjacentes, 1979 a 1998.

Coortes de Nascimento	Períodos Bienais									N° de Acréscimos		
	1979/80x1981/82	1981/82x1983/84	1983/84x1985/86	1985/86x1987/88	1987/88x1989/90	1989/90x1991/92	1991/92x1993/94	1993/94x1995/96	1995/96x1997/98	Observado*	Esperado*	p
1898x1900	-70											
1900x1902	171	-10										
1902x1904	82	-9	81									
1904x1906	-8	312	-39	126								
1906x1908	-26	-23	-49	37	-9							
1908x1910	18	-77	-45	-63	-70	-64						
1910x1912	-48	-49	363	85	84	452	270					
1912x1914	629	132	141	-26	-8	108	-37	-30				
1914x1916	106	-65	-72	-36	-54	85	4	88	-27	14	13,5	0,8026
1916x1918	269	-69	178	148	3	38	-16	-44	43	14	13,5	0,8026
1918x1920	85	-20	-8	13	-7	-35	173	43	-27	12	13,5	0,4593
1920x1922	-34	-23	-9	268	-15	27	95	42	-10	13	13,5	0,8026
1922x1924	317	-81	48	5	-31	-63	0	-33	-31	14	13,5	0,8026
1924x1926	135	-68	652	-54	15	-7	294	15	-11	16	13,5	0,2150
1926x1928	59	71	153	-53	16	2	-26	-45	-38	14	13,5	0,8026
1928x1930	89	71	6	-52	159	87	-3	36	-24	14	13,5	0,8026
1930x1932	40	19	-58	-62	43	-5	-22	-56	-4	11	13,5	0,2150
1932x1934	30	11	-43	-52	91	138	-39	-3	15	12	13,5	0,4593
1934x1936	-44	-46	-32	-36	282	55	-68	11	-29	12	13,5	0,4593
1936x1938	-6	-6	-53	71	91	7	-56	15	-30	15	13,5	0,4593
1938x1940	-7	-30	88	137	-26	90	-48	43	82	17	13,5	0,0836
1940x1942	-54	85	56	-84	14	-46	5	89	0	16	13,5	0,2150
1942x1944	84	83	-38	68	371	-22	60	4	-20	15	13,5	0,4593
1944x1946	23	128	-54	-54	-48	12	82	-8	-47	13	13,5	0,8026
1946x1948	-69	-8	10	221	39	-25	113	-45	1	13	13,5	0,8026
1948x1950	-69	456	-54	-9	-34	209	15	-61	108			
1950x1952	179	-6	-38	130	-54	-26	-17	47	66			
1952x1954		-37	-6	-77	-63	146	111	-17	4			
1954x1956			-6	-6	550	178	-76	-48	-18			
1956x1958				89	181	-60	-5	327	-43			
1958x1960					-29	121	123	-36	-79			
1960x1962						59	-45	-45	98			
1962x1964							-60	46	-49			
1964x1966								49	-49			
1966x1968									0			

* Blocos compostos por 3 linhas e 4 coortes de nascimento

6 DISCUSSÃO

6.1 Efeito do Período

Os resultados do presente estudo indicam uma tendência de crescimento da mortalidade por melanoma cutâneo, para ambos os gêneros no Estado de São Paulo. A tendência de crescimento é mais rápido para as mulheres (1,56% ao ano) do que para os homens (1,33% ao ano).

Estes resultados divergem do padrão observado em países cujos coeficientes de incidência e de mortalidade por melanoma cutâneo são mais elevados. Países como Canadá [BULLIARD *et al.* 1999], Estado Unidos [JEMAL *et al.* 2000], Reino Unido [STREETLY *et al.* 1995] e Austrália [GILES *et al.* 1996] têm apresentado estabilização na mortalidade entre homens e declínio entre as mulheres. Na Suécia [THORN *et al.* 1992] foi observado um padrão ligeiramente distinto. A mortalidade apresenta queda para ambos os gêneros, embora seja mais acentuada para o feminino.

Nesses países, o crescimento abrupto e o pico da mortalidade ocorreram ainda na primeira metade dos anos 80s. O pico da mortalidade foi seguido pelo padrão, recentemente observado, de estabilização e queda. O padrão encontrado para o Estado de São Paulo foi de crescimento rápido da mortalidade nos anos 80s, seguido de um crescimento mais lento. Ao que parece, ainda não se atingiu o pico da mortalidade, após o qual seria esperada a estabilização e a inversão da tendência.

Poderia se atribuir o aumento da mortalidade ao envelhecimento da população, posto que o aumento na quantidade de óbitos é aparentemente

maior entre os mais idosos. Entretanto, apenas o envelhecimento da população não explicaria a velocidade de aumento da mortalidade encontrada para o Estado de São Paulo. Mesmo entre os mais jovens se observou um aumento acelerado da mortalidade.

Outra possibilidade, seria a melhoria na qualidade dos atestados de óbito, decorrentes de melhor identificação do melanoma como causa básica de morte. Porém essa melhoria por si só não explicaria as taxas de aumento encontradas. Em estudo conduzido por HOEL et al (1993) foram comparados os dados de autópsia com os contidos nos certificados de óbito para o período de 1961 a 1987, e encontrou-se que 60% do aumento observado estava relacionado à melhoria no preenchimento do atestado de óbito. Entretanto, a maior correção foi obtida para óbitos em grupos etários acima de 75 anos, para os quais a melhoria tinha maior influência sobre o aumento da mortalidade. Na tendência observada no Estado de São Paulo, tanto os mais idosos quanto os mais jovens contribuíram para a taxa de aumento encontrada.

Um fator associado fortemente ao período, que poderia estar influenciando no crescimento da mortalidade, seria o aumento da exposição à radiação ultravioleta solar, decorrente da intervenção antropogênica sobre o meio ambiente. Entre as intervenções, com maior impacto sobre a intensidade de radiação ultravioleta que atinge a superfície, estão a depleção da camada de ozônio pelos compostos halogenados e a redução na emissão de poluentes em áreas urbanas, principalmente o dióxido de enxofre.

Em localidades situadas a médias latitudes, tal como o Estado de São Paulo, a depleção na camada de ozônio, no período de 1978 a 1991, foi de 2% por década [STOLARSKI *et al.* 1992]. A redução total ocorrida nos anos 80s implicou em um aumento de 5 a 10% para comprimentos de onda de 307nm e 20% para comprimentos de 302 nm [MCKENZIE e ELWOOD 1990], sendo este último o de máxima eficiência para o melanoma em modelos animais [SETLOW *et al.* 1993]. Nos municípios do Estado com índices menores de poluição de poluição do ar, o aumento dos níveis teria ocorrido ainda no início dos anos 80s. Na Região Metropolitana de São Paulo, neste mesmo período, a concentração de dióxido de enxofre, um dos poluentes que produz maior atenuação do ultravioleta solar, sofreu uma queda abrupta e continuou a declinar em anos subseqüentes [CETESB 2001]. Assim, o aumento da incidência de ultravioleta pela depleção do ozônio, antes contrabalançado pela atenuação dos aerossóis, seria sentido também na Capital do Estado de São Paulo.

O aumento da mortalidade no estrato Demais Municípios, principalmente para o gênero feminino, aparentemente, acompanha a depleção do ozônio estratosférico. Para a Capital, o padrão da mortalidade não fica tão claro, porém o da incidência parece ser mais sugestivo dessa influência. Nos anos 90s, quando as concentrações de dióxido de enxofre caiu a patamares mais baixos ($20\mu\text{g}/\text{m}^3$), nota-se um aumento abrupto na incidência de melanoma, mais acentuado para o gênero masculino.

Outra explicação plausível, para o padrão de aumento da mortalidade encontrado, seria a propagação de comportamento em relação ao sol ou a

fontes artificiais de ultravioleta dentro do Estado de São Paulo. Essa aparente difusão, levando ao aumento do número de expostos, poderia ser consequência da disseminação de padrões de comportamento, dos grandes centros urbanos para os menores, e dos estratos sociais mais altos para os mais baixos. Esse padrão poderia ainda estar associado a fluxos migratórios trazendo adolescentes das altas latitudes (migração Sul-Sudeste) e adultos das latitudes mais baixas (migração Norte ou Nordeste-Sudeste).

A difusão geográfica da mortalidade por melanoma poderia explicar o comportamento da mortalidade para o gênero feminino, no qual o padrão de exposição estaria se propagando para centros urbanos menores. A velocidade de aumento da mortalidade nos demais municípios do Estado de São Paulo é de 2,23% ao ano, tendendo a se aproximar dos coeficientes encontrados para a Capital. Isto poderia ser consequência da adoção de comportamentos, em relação ao sol, similares ao da Capital. Esta difusão foi observada por AASE e BENTHAM (1996), ao estudarem a incidência de melanoma na Noruega. Os autores encontraram um padrão de aumento mais rápido da incidência em centros urbanos menores quando comparados aos grandes centros. Os comportamentos transferidos incluiriam a maior frequência de banhos de sol e a maior duração da exposição ao sol. Considerando-se que a mulher, em sua busca frenética pelo bronzeado, se expõe mais ao sol do que homem, seria de se esperar inicialmente um aumento maior para este gênero, seguido por aumento também para o gênero masculino em períodos subseqüentes.

Para os homens o padrão é diferente. A velocidade de aumento da mortalidade foi maior para a Capital (1,75% anual), quando comparada a do estrato Demais Cidades (1,22% anual). Essa diferença poderia estar associada ao fato da Capital ser pólo de atração de correntes migratórias oriundas de várias latitudes. Se a origem da corrente migratória for cidades situadas a altas latitudes, a migração ocorrendo na infância ou adolescência aumentaria o risco, e se for regiões a baixas latitudes, a migração ocorrendo na fase adulta importaria o risco da latitude de origem. As correntes migratórias, se dirigindo para a Cidade de São Paulo, são predominantemente oriundas de localidades a baixas latitudes, sendo a maior proporção representada pelo gênero masculino e grupos etários entre 15 e 49 anos [IBGE 1997]. Como parte significativa da população de migrantes era engajada na agricultura em sua localidade de origem, a exposição aguda, possivelmente acompanhada de queimaduras graves, teria se iniciado quando estes eram ainda muito jovens. CZARNECKI e MEEHAN (2000) analisaram o efeito dos fluxos migratórios sobre a incidência na Austrália. Os autores observaram, que estas migrações aparentemente resultaram em uma redução artificial da incidência, entre as mulheres jovens, pela inserção de indivíduos menos susceptíveis oriundos de latitudes mais baixas. Os autores também notaram, que as mulheres migrantes tinham idade entre 20 e 44 anos, e se dirigiam preferencialmente para alguns Estados Australianos, nos quais o decréscimo era aparentemente mais acentuado. Segundo os autores, este fluxo não só explicaria a tendência de decréscimo na incidência entre as mulheres mais

jovens, como também o desvio do gradiente da latitude observado em anos recentes na Austrália.

Outra explicação plausível para a diferença encontrada para o gênero masculino em relação ao feminino, seria a predominância, na Capital, de atividades laborais executadas em ambientes internos. O padrão de exposição ocupacional ao ultravioleta aparentemente teria um impacto maior sobre o risco de melanoma para este gênero. O trabalhador engajado nessas atividades, ficaria mais protegido do sol e tenderia a se expor mais ao sol em finais de semana ou em períodos de férias, o que resultaria, na maioria das ocasiões, em eritemas. Este padrão de exposição tem sido apontado em diversos estudos [CHEN *et al.* 1994, ELWOOD e GALLAGHER 1998, BULLIARD *et al.* 1999] como o mais fortemente associado ao melanoma. Nestes estudos, a associação estatisticamente mais significativa entre o padrão de exposição intermitente ao sol e o melanoma foi encontrada para o gênero masculino. Corroborando esta hipótese, tem o estudo de STREETLEY e MARKOWE (1995), conduzido na Inglaterra e País de Gales. Os autores encontraram que para os grupos ocupacionais classificados como “não-manuais” (ocupações cujas atividades são conduzidas em ambientes internos) a mortalidade era significativamente mais alta que a nos grupos “manuais” (atividades realizadas predominantemente em ambientes externos). Dentro deste grupo, o coeficiente de mortalidade para homens era mais elevado do que o para as mulheres.

Um efeito pronunciado do período sobre mortalidade pode ser notado para o gênero masculino. No triênio 1985-1987 pode-se observar uma queda na mortalidade em todo o Estado, sendo mais acentuada na Capital. Na Capital, um decréscimo igualmente acentuado é notado para o gênero feminino. Aparentemente, o mesmo fator estaria atuando em ambos os gêneros e com a mesma intensidade, na Capital, sendo que este declínio teve profunda influência sobre a mortalidade para todo o Estado de São Paulo, neste período.

Esta queda não poderia ser consequência de causas concorrentes de óbito, uma vez que a queda abrupta não se concentra em grupos etários específicos. A redução no número de óbitos está distribuída por todos os grupos etários, sendo a contribuição ligeiramente maior a dos mais idosos.

6.2 Comparação entre os Gêneros

Tanto para o Estado de São Paulo quanto para os estratos Demais Cidades e Capital, se observa uma sobremortalidade para o gênero masculino. Estes resultados são similares ao encontrados para Austrália [BONETT *et al.* 1989, JONES *et al.* 1992, GILES *et al.* 1996], Estados Unidos [HALL *et al.* 1999, JEMAL *et al.* 2000], Suécia [THORN *et al.* 1987], Escócia [MACKIE e HOLE 1996, MACKIE *et al.* 1997] e Reino Unido [STREETLY e MARKOWE 1995]. A sobremortalidade poderia ser, em parte, explicada pelo pior prognóstico para homens quando comparado às mulheres.

BALZI *et al.* (1998) encontraram um risco relativo de morrer por melanoma de 0,46 (0,30-0,62) para as mulheres, comparadas aos homens, controlado pela espessura do tumor. COHN-CEDERMARK *et al.* (1999) encontraram um valor ligeiramente maior, porém ainda dando um prognóstico melhor para o gênero feminino. Na Suécia, THORN *et al.* (1987) encontraram taxas de sobrevivência maiores para as mulheres (80,8% para 5 anos e 75,0% para 10 anos) do que para os homens (68,0% para 5 anos e 61,8% para 10 anos). Resultados semelhantes foram encontrados para a Escócia [MACKIE *et al.* (1997)] e Austrália [JONES *et al.* 1992].

MACKIE e HOLE (1996), ao analisarem a influência da condição socioeconômica sobre a sobrevivência, encontraram que mesmo entre os indivíduos de nível socioeconômico mais elevado, o gênero masculino apresentava uma sobrevida menor comparado ao feminino.

Uma explicação plausível para a sobremortalidade para o gênero masculino, seria a diferença comportamental entre os gêneros. Como têm destacado estudos sobre comportamentos em relação à exposição solar, os homens são os que mais se queimam [MELIA e BULMAN 1995, MCCARTHY *et al.* 1999], tendem se proteger menos [DOUGLASS *et al.* 1997], têm maior resistência à mudança de comportamento [DOUGLASS *et al.* 1997] e menor percepção do risco [KEESLING e FRIEDMAN 1987]. Este padrão de comportamento poderia estar favorecendo não apenas o desenvolvimento de lesões mais graves e em áreas anatômicas com pior prognóstico, mas também o diagnóstico mais tardio do melanoma, quando as chances de cura são mínimas.

Quando se compara a Capital com o conjunto dos demais Municípios de São Paulo, a sobremortalidade para o gênero masculino é mais acentuada para este último. Essa diferença poderia estar relacionada a um maior acesso, da população residente na Capital, a centros especializados em tratamento de câncer, públicos e privados. Outro fator que poderia estar influenciando sobre a mortalidade, seria a condição socioeconômica da população nos diferentes municípios. A condição socioeconômica mais baixa além de dificultar o acesso ao tratamento, implicaria em menor sobrevivência. MACKIE e HOLE (1996), encontraram um risco relativo de morrer por melanoma de 1,30 (1,02-1,64), ajustado pelas demais variáveis (idade, gênero, espessura do tumor e ulceração), para o nível socioeconômico mais baixo, quando comparado ao nível intermediário. Os autores sugerem que a maior incidência entre os de nível socioeconômico mais alto estaria relacionada ao padrão de exposição à radiação solar, enquanto a maior sobrevivência se relacionaria a condições nutricionais e função imunológica mais favoráveis. Em localidades em que a oferta de assistência especializada é reduzida, o fator socioeconômico pesa sobremaneira.

6.3 Mortalidade e Incidência por Melanoma no Município de São Paulo

Enquanto se observa mortalidade maior para o gênero masculino, quando comparado ao feminino, na incidência de melanoma não há diferença significativa entre os gêneros, exceto para o último período. Este resultado indicaria que o padrão e o nível de exposição possivelmente

seriam similares para ambos os gêneros. Entretanto, no caso da mortalidade, as forças atuando seriam diferentes. Essa diferença resultaria em mortalidade maior para homens quando comparados às mulheres.

No último período (1997-1998), se observa um aumento mais rápido da incidência, não acompanhado pela mortalidade. Ao contrário da incidência, neste mesmo período, a mortalidade cresce mais lentamente para o gênero masculino, e para o feminino sofre um declínio. Este padrão poderia estar relacionado ao aumento da incidência de tumores mais finos, os quais apresentam um melhor prognóstico, como tem sugerido alguns estudos [BONETT *et al* 1989, HURSTHOUSE 1992, MACKIE *et al.* 1992, MACLENNAN *et al* 1992, BURTON *et al.* 1993, THORN *et al.* 1994, MACKIE e HOLE 1996, MACKIE *et al* 1997, HALL *et al.* 1999, JEMAL *et al.* 2001]. O aumento da incidência desses tumores tem sido atribuído a um diagnóstico precoce do melanoma. O melanoma diagnosticado precocemente, ainda estaria em sua fase radial e apresentaria maior chance de cura.

Outra explicação para esse crescimento mais acelerado da incidência sem efeito similar na mortalidade, seria o aumento da incidência de melanoma disseminativo superficial. Este subtipo de melanoma tem um prognóstico mais favorável [HURSTHOUSE 1992, THORN *et al.* 1994, HALL *et al.* 1999].

Entretanto, em países como Austrália e Estados Unidos, a detecção precoce dos melanomas tem resultado em um declínio na mortalidade. Aparentemente este efeito ainda não é notado nas tendências da mortalidade na Capital, notadamente para os homens.

6.4 Efeitos do Período e da Idade

A estratificação etária revelou, para o gênero feminino, um crescimento rápido da mortalidade, para as idades entre 30 e 44 anos na Capital, e 45 a 59 anos nas Demais Cidades. Estes dados sugerem uma sobrevida menor nestes grupos etários, podendo estar relacionada ao diagnóstico tardio ou ao desenvolvimento de lesões em áreas anatômicas com pior prognóstico.

BURTON *et al.* (1993) encontraram aumento na incidência de lesões mais espessas apenas em adultos e em idosos.

COHN-CEDERMARK *et al.* (1999), encontraram uma vantagem de 0,7 (0,6-0,9) para melanomas ocorrendo nas extremidades/cabeça e pescoço, quando comparado aos ocorrendo no tronco. BALZI *et al.* (1998) encontraram resultados um pouco diferentes, sendo o pior prognóstico para lesões se originando em cabeça e pescoço e em membros inferiores. Estudos da tendência temporal da incidência, segundo a área anatômica, encontraram como regiões com maior densidade de melanoma, entre as mulheres, a da cabeça e pescoço [GREEN *et al.* 1993, BUETTNER e RAASCH 1998], dos membros inferiores [CHEN *et al.* 1994, BULLIARD *et al.* 1999, ELWOOD e GALLAGHER (1998)] e do tronco [BUETTNER e RAASCH 1998, ELWOOD e GALLAGHER 1998, BULLIARD *et al.* 1999]. Os membros inferiores e o tronco foram as localizações que apresentaram a maior porcentagem de aumento. Estudos têm mostrado que as mulheres de meia idade e as mais jovens são as que se expõem mais à radiação solar ou

a fontes artificiais de ultravioleta, para fins de bronzeamento da pele [MELIA e BULMAN 1995, ROBINSON *et al.* 1996, CASTLE *et al.* 1999, RHAINDS *et al.* 1999], e que as queimaduras ocorrem em qualquer parte do corpo, não tendo uma área privilegiada [MELIA e BULMAN 1995, MCCARTHY *et al.* 1999]. Assim, o crescimento rápido poderia ser consequência do aumento de melanomas nestas áreas com pior prognóstico, conforme observado nos estudos de MAGNUS (1981), BUETTNER e RAASCH (1998) BULLIARD *et al.* (1999), CHEN *et al.* (1994).

Na análise com os grupos etários quinquenais, fica evidente o decréscimo, em ambos os gêneros, para a faixa etária de 35 a 39 anos, sendo este efeito mais acentuado para os homens residentes na Capital (decrécimo de 5,83% anual). Ao se comparar com a incidência na Capital, o que se observa é um padrão de crescimento da incidência de melanoma neste grupo etário. Portanto o decréscimo não poderia estar sendo explicado por aumento da mortalidade neste grupo etário por outra causa concorrente. Também não poderia ser explicado por um aumento na incidência de subtipos de melanoma menos agressivos, pelo fato de o mesmo padrão não ser observado em grupos adjacentes. Algumas das possíveis explicações seriam o comportamento diferenciado desse grupo etário, em direção à maior preocupação com a saúde e busca de assistência médica, e a influência das correntes migratórias. Em geral, nos fluxos migratórios ocorre elevada proporção de indivíduos mais jovens (idade inferior a 50 anos), em ambos os gêneros.

O crescimento maior em ambos os gêneros, ocorrendo para as faixas etárias extremas (os mais jovens e os mais velhos), contrasta com os achados de tendência de mortalidade em países para os quais se observa a estabilização ou mesmo o declínio da mortalidade. No Reino Unido [STREETLY e MARKOWE 1995], Austrália [GILES *et al.* 1996] e Estados Unidos [JAMAL *et al.* 2000], o padrão da mortalidade é influenciado pelo declínio (mulher) ou estabilização (homem) entre os membros mais jovens da população, e pela estabilização entre os mais velhos. Segundo os autores destes estudos, este padrão estaria relacionado à melhoria da sobrevida nestas faixas etárias.

O crescimento rápido da mortalidade por melanoma, no Estado de São Paulo, para os mais idosos, também poderia estar relacionado com o envelhecimento da população, ou ainda, com a melhoria no preenchimento dos certificados de óbito. Como foi observado por HOEL *et al.* (1993), para os grupos etários mais velhos, a melhoria na qualidade dos dados de óbito contidos na notificação resulta em um aumento artificial da mortalidade nestes grupos.

Entre os mais jovens, um fator que poderia estar pesando nesta aceleração seria o aumento da exposição à radiação solar e à radiação ultravioleta artificial para fins de bronzeamento da pele. Estudos sobre comportamentos têm mostrado que são os mais jovens os que se expõem mais ao sol e a fontes artificiais com este objetivo [MELIA e BULMAN 1995, ROBINSON *et al.* 1996, RHAINDS *et al.* 1999]. Tal comportamento seria determinado não pelo baixo grau de conhecimento do risco, mas sim pela

percepção que têm do risco e da relação entre o benefício percebido em curto prazo e o risco em longo prazo. Um fator de grande influência é o conjunto de crenças que os indivíduos têm em relação ao bronzeado. Tais crenças seriam determinadas pelo padrão estético e pelo comportamento dos grupos com os quais se identificam.

A maior exposição para fins de bronzeamento levaria a um aumento na incidência de lesões em áreas anatômicas com pior prognóstico, tal como o tronco. Conforme tem sido demonstrado em diferentes tipos de estudo, os ombros e o tronco (dorso superior e região anterior do tórax) são as localizações que recebem a maior dose de UV solar durante as atividades ao ar livre [DIFFEY *et al.* 1977, HERLIHY *et al.* 1994, GILES *et al.* 1995]. Nos ombros e no tronco ocorrem mais freqüentemente as queimaduras graves entre os mais jovens [MELIA e BULMAN 1995, MCCARTHY *et al.* 1999], e se tem observado aumento na densidade de melanomas. Curiosamente, estas áreas ficam expostas não apenas durante os banhos de sol, mas também quotidianamente, em função de vestimentas usadas em dias mais quentes, que deixam desprotegidas estas áreas do corpo.

A mortalidade para as mulheres mais jovens (idade inferior a 30 anos) está crescendo muito mais rápido do que entre os homens. Este padrão é compatível com o comportamento, apontado em estudos com entrevista de banhistas e freqüentadores de centros de bronzeamento artificial, caracterizado por exposições mais prolongadas e freqüentes, por parte das mulheres desta faixa etária [BRANDBERG *et al.* 1996, HILLHOUSE *et al.* 1997, ROBINSON *et al.* 1997, MCGINLEY *et al.* 1998, MCCARTHY *et al.*

1999, RHAINDS *et al.* 1999]. Conforme observado por CASTLE *et al.* (1999), para as mulheres mais jovens os benefícios percebidos do bronzearmento têm um valor maior do que o custo trazido por este comportamento. Também são as mulheres que usam com mais frequência filtro solar [DOUGLASS *et al.* 1997] e desse modo, como tem sido demonstrado por estudos recentes [MCCARTHY *et al.* 1997, AUTIER *et al.* 1999], tenderiam a se expor mais e por tempo mais prolongado ao sol.

6.5 Efeito da Coorte de Nascimento

Os resultados do presente estudo apontam para um efeito da coorte da nascimento, máximo para os nascidos de 1924 a 1930 (homens) e de 1937 a 1946 (mulheres), em conformidade com outras análises de tendência temporal da mortalidade por melanoma [THORN *et al.* 1992, GILES *et al.* 1996, JEMAL *et al.* 2000]. THORN *et al.* (1992) encontraram um aumento para coortes de homens nascidos até 1932 e mulheres nascidas até 1947. GILES *et al.* (1996) encontraram um aumento para mortalidade na Austrália, cujo máximo ocorreu para as coortes de 1925 (mulheres) e 1930 (homens), e o declínio para as de 1945 (mulheres) e 1950 (homens). JEMAL *et al.* (2000) encontraram aumento da mortalidade nos Estados Unidos para as coortes de 1860 a 1920, com um máximo para homens nascidos entre 1930 e 1950 e para mulheres nascidas entre 1935 e 1950.

Para o Estado de São Paulo se encontrou, para o gênero masculino, uma fase de declínio da mortalidade para os nascidos entre 1916 e 1922, seguida de aumento com máximo para as coortes de 1924 a 1930. Como

este declínio não foi significativo, poderia ser consequência de oscilações dos coeficientes, por se estar trabalhando com um número reduzido de óbitos. Tais oscilações poderiam ter criado um declínio artificial da mortalidade, mascarando um real aumento contínuo até atingir um valor máximo. Padrão este mais consistente com o relatado nos demais estudos sobre tendência temporal. No gênero feminino obteve-se resultado semelhante. As coortes em que se obteve o declínio correspondem a 1929 a 1938, e as coortes em que ocorreu o máximo seriam as das mulheres nascidas entre 1937 e 1946. Também para o gênero feminino, cujo número de óbitos é ainda menor no período estudado, as oscilações dos coeficientes de mortalidade poderiam estar criando um declínio artificial da mortalidade.

Estas coortes de nascimento em que se observa o máximo, tanto para homens quanto para mulheres, coincidem com o intervalo de anos nos quais ocorreram as maiores mudanças de comportamento em relação ao sol. Tais mudanças incluem o aumento da frequência de banhos de sol e das atividades de lazer ao ar livre, iniciando-se por volta de 1920 e tendo um grande apelo em 1929, introdução do óleo bronzeador nos anos 1930s e introdução do traje de banho em duas peças em 1946. Todas estas mudanças implicaram em um aumento da exposição à radiação solar.

Da análise gráfica, se percebe um novo aumento para as coortes nascidas a partir de 1953. Entretanto, este aumento não pode ser analisado pela técnica não-paramétrica por ser ainda muito recente, e desse modo abranger poucas grupos etários. O aumento para coortes mais jovens, pode ser também observado ao se fazer a análise do efeito da idade. Por meio

desta análise pode-se notar o aumento significativo para homens e mulheres com idade inferior a 30 anos. Para as coortes mais jovens pesa não só o aumento da intensidade da radiação ultravioleta solar em função da depleção do ozônio e redução de poluentes atmosféricos, mas também mudanças comportamentais mais recentes estariam. Ambas as mudanças (comportamental e ambiental), favorecendo à maior exposição à radiação ultravioleta, ocorreram a partir dos anos 80. Foi neste período que se iniciou o uso das camas de bronzamento e dos filtros solares com maior fator de proteção [GARLAND e GORHAM 1993, RANDLE 1997]. Possivelmente, nestas coortes já se teria a influência do uso disseminado dos dispositivos para bronzamento artificial e da exposição mais freqüente e prolongada ao sol relacionada ao uso freqüente de filtro solar.

6.6 Limitações do Estudo

O estudo foi baseado em dados secundários, oriundos de atestados de óbitos. A qualidade deste tipo de dado é altamente influenciada por uma série de erros que, somados, ao final podem levar a um certo grau de imprecisão em variáveis importantes, tais como idade, gênero, localização anatômica e tipo histológico. Os erros incluiriam desde a forma de preenchimento do atestado, com a identificação clara da causa básica do óbito, até a passagem dos dados para arquivos eletrônicos.

Em relação aos dados de incidência do Município de São Paulo, além das imprecisões decorrentes de eventuais erros de classificação e de digitação, tem o fato do Registro de Câncer ter ficado inativo por um período

prolongado. Ao ser retomada a busca ativa, foram coletados em 1997 os dados referentes aos anos de 1983, 1988 e 1993. Essa busca retrospectiva pode ter levado a uma subnotificação dos casos, principalmente para os anos de 1983 e 1988. Isto ocorreria em virtude das fontes de notificação, em geral, não manterem arquivos cobrindo períodos tão longos.

Por outro lado, o estudo da evolução do melanoma baseado apenas na tendência temporal mortalidade fica incompleto, pois para se ter o quadro total seria importante analisar também a tendência da incidência e da sobrevivência.

O número reduzido de óbitos resultou, em algumas faixas etárias, em grande oscilação dos coeficientes, dificultando assim a análise da tendência, principalmente pela técnica não-paramétrica, na qual se trabalhava com intervalos bienais para idade e período. Os grupos etários extremos tiveram que ser excluídos em virtude da nulidade dos coeficientes em alguns períodos. Um número maior de óbito evidenciaria bem mais o efeito da coorte de nascimento, e possivelmente não se teria o aparente declínio para coortes intermediárias, nos gráficos, e para as mais velhas, na análise não-paramétrica.

A análise por subtipo clínico-histológico e por localização anatômica, que certamente possibilitariam estudar mais profundamente o padrão da mortalidade, não foi viável, pela própria limitação da fonte de dados. Nas fontes de óbito não estão especificados o subtipo morfológico e a topografia, e nas fontes de incidência grande parte dos casos tem identificado apenas pele como localização do melanoma. O detalhamento da área anatômica

permitiria a análise do efeito da coorte de nascimento para diferentes padrões de exposição à radiação ultravioleta.

Seria importante a realização de estudos de sobrevivência e do efeito da migração, para melhor analisar a tendência temporal do melanoma no Estado de São Paulo. Também os estudos analíticos se fazem necessários para avaliar o impacto de novos hábitos em relação ao sol e a do uso fontes artificiais de ultravioleta, que possivelmente resultam em maior dose de UV recebida e em maior número de pessoas expostas. Tais hábitos poderiam estar por trás do rápido crescimento da mortalidade observado entre os mais jovens, principalmente as mulheres.

7 CONCLUSÕES

- A mortalidade por melanoma no Estado de São Paulo está crescendo, para ambos os gêneros, aparentemente sem ainda ter atingido patamar de estabilização.
- A influência maior sobre o crescimento da mortalidade por melanoma para o gênero masculino no Estado de São Paulo seria exercida pela Capital, onde o crescimento é mais rápido do que no conjunto dos demais Municípios do Estado de São Paulo.
- A influência maior sobre o crescimento da mortalidade por melanoma para o gênero feminino no Estado de São Paulo seria exercida pelos demais Municípios do Estado de São Paulo, onde o crescimento é mais rápido do que na Capital.
- Entre os mais jovens (idade inferior a 30 anos), o crescimento da mortalidade seria mais rápido, principalmente para o gênero feminino.
- Entre os indivíduos do gênero masculino a mortalidade por melanoma cutâneo é máxima para as coortes de nascimento de 1924 a 1930, coincidente com os anos em que ocorreram mudanças importantes no padrão de exposição ao sol adotado por parcelas significantes da população.
- Entre os indivíduos do gênero feminino a mortalidade por melanoma cutâneo é máxima para as coortes de nascimento de

1937 a 1946, coincidente com o advento do uso do óleo de bronzear e do traje para banho de mar em duas peças.

- Tanto para o gênero feminino quanto para o masculino (mais acentuado) ocorre um decréscimo na mortalidade por melanoma para o grupo etário de 30 a 35 anos no Estado de São Paulo, sendo mais forte no Município de São Paulo.

Os resultados sugerem que o aumento da mortalidade estaria associado a um aumento real da incidência. Este crescimento poderia estar relacionado ao aumento da exposição à radiação ultravioleta solar, ocorrida ao longo das últimas décadas.

8 RECOMENDAÇÕES

- nos registros de óbito seria importante constar a localização do melanoma e, sempre que possível, os subtipos histológicos.
- Em fontes hospitalares e laboratoriais, além dos dados de idade e gênero, seria importante constar a cor de pele, o subtipo histológico e a localização anatômica mais detalhada (subáreas).
- Em fontes hospitalares, no prontuário ou ficha de atendimento, seria importante anotar o tempo de residência e ano da chegada no Município de domicílio, para os não nascidos na cidade.
- Programas ou campanhas deveriam ser dirigidas aos jovens, visando à mudança de comportamento em relação à exposição intencional e não-intencional à radiação ultravioleta.
- Esforços de prevenção devem ser particularmente dirigidos aos homens, posto que apresentam maiores coeficientes de mortalidade e, aparentemente, menor percepção do risco e maior resistência a mudanças de comportamento.
- Outro grupo que merece especial atenção é o das mulheres com idade inferior a 30 anos, por apresentarem a maior velocidade de crescimento da mortalidade, e estarem mais abertas à adoção de práticas que resultam em maior exposição à radiação ultravioleta.

9 REFERÊNCIAS

- Aase A e Bentham G. Gender, geography and socio-economic status in the diffusion of malignant melanoma risk. **Soc Sci Med** 1996; 42: 1621-1637.
- Ablett E, Pedley J, Dannoy PA, Sturm RA e Parsons PG. UVB-specific regulation of gene expression in human melanocytic cells: cell cycle effects and implication in the generation of melanoma. **Mutat Res** 1998; 422: 31-41.
- Aitken JF, Bailey-Wilson J, Green AC, MacLennan R e Martin NG. Segregation analysis of cutaneous melanoma in Queensland. **Genet Epidemiol** 1998; 15: 391-401.
- Akslen LA e Morkve O. Expression of p53 protein in cutaneous melanoma **Int J Cancer** 1992; 52: 13-16.
- Anderson RR e Parrish JA. The optics of human skin. **J Invest Dermatol** 1981; 77: 13-19.
- Arthey S e Clarke VA. Suntanning and sun protection: a review of the psychological literature. **Soc Sci Med** 1995; 40: 265-274.
- Atillasoy ES, Seykora JT, Soballe PW, Elenitsas R, Nesbit M, Elder DE *et al.* UVB induces atypical melanocytic lesions and melanoma in human skin. **Am J Pathol** 1998; 152: 1179-1186.

Atkinson RJ, Matthews WA, Newman PA e Plumb RA. Evidence of the mid-latitude impact of Antarctic ozone depletion. **Nature** 1994; 340: 290-294.

Autier P e Doré JF. Influence of sun exposures during childhood and during adulthood on melanoma risk. **Int J Cancer** 1998; 77: 533-537.

Autier P, Doré JF, Cattaruzza MS, Renard F, Luther H, Gentiloni-Silverj F et al. Sunscreen use, wearing clothes, and number of nevi in 6- to 7-year-old European children. **J Natl Cancer Inst** 1998; 90: 1873-1880.

Autier P, Doré JF, Gefeller O, Cesarini JP, Lejeune F, Koelmel KF et al. Melanoma risk and residence in sunny areas. **Br J Cancer** 1997; 76: 1521-1524.

Autier P, Doré JF, Lejeune F, Koelmel KF, Gefeller O, Hille, P *et al.* Cutaneous malignant melanoma and exposure to sunlamps o sunbeds: an EORTC multicenter case-control study in Belgium, France and Germany. **Int J Cancer** 1994; 58: 809-813.

Autier P, Doré JF, Négrier S, Liénard D, Panizzon R, Lejeune FJ et al. Sunscreen use and duration of sun exposure: a double-blind, randomized trial. **J Natl Cancer Inst** 1999; 91: 1304-1309.

Bailey BJR e Briars GL. Estimating the surface area of the human body. **Stat Med** 1996; 15: 1325-1332.

Balzi D, Carli P, Giannotti B e Buiatti E. Skin melanoma in Italy: a population-based study on survival and prognostic factors. **Eur J Cancer** 1998; 34: 699-704.

Bataille V, Grulich A, Sasieni P, Swerdlow A, Bishop JN, McCarthy W et al. The association between naevi and melanoma in populations with different levels of sun exposure: a joint case-control study of melanoma in the UK and Australia. **Br J Cancer** 1998; 77: 505-510.

Beral V e Robinson N. The relationship of malignant melanoma, basal and squamous skin cancers to indoor and outdoor work. **Br J Cancer** 1981; 44: 886-891.

Beral V, Evans S, Shaw H e Milton G. Malignant melanoma and exposure to fluorescent lighting at work. **Lancet** 1982; ii: 290-293.

Blum HF. Sunlight and cancer of the skin. **J Natl Cancer Inst** 1940; 1: 397-421.

Blum HF. Sunlight as a causal factor in cancer of the skin of man. **J Natl Cancer Inst** 1948; 9: 247-258.

Blum HF. Wavelength dependence of tumor induction by ultraviolet radiation. **J Natl Cancer Inst** 1943; 3: 533-537.

Blumthaler M e Ambach W. Indication of increasing solar ultraviolet-B radiation flux in Alpine Regions. **Science** 1990; 248: 206-208.

Bonnett A, Roder D e Esterman A. Epidemiological features of melanoma in South Australia: implications for cancer control. **Med J Aust** 1989; 151:502-504.

Boyle P e Parkin DM. Métodos estatísticos aplicáveis a registros. In: Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG, organizadores. **Registro de Câncer: princípios e métodos. Publicações científicas N° 95**. Rio de Janeiro: INCA; 1995. P.133-165.

Brandberg Y, Jonell R, Broberg M, Sjöden PO e Rosdahl I. Sun-related behaviour in individuals with dysplastic naevus syndrome. **Acta Derm Venereol** 1996; 76; 381-384.

Brodland DG. The life of a skin cancer. **Mayo Clin Proc** 1997; 72: 475-478.

Bruls WAG, Slaper H, Van der Leun JC e Berrens L. Transmission of human epidermis and stratum corneum as a function of thickness in the ultraviolet and visible wavelengths. **Photochem Photobiol** 1984; 40: 485-494.

Buettner P e Raasch B. Incidence rates of skin cancer in Townsville, Australia. **Int J Cancer** 1998; 78: 587-593.

Bulliard JL, Cox B e Elwood JM. Comparison of the site distribution of melanoma in New Zealand and Canada. **Int J Cancer** 1997; 72: 231-235.

Bulliard JL, Cox B e Semeneiw R. Trends by anatomic site in the incidence of cutaneous malignant melanoma in Canada, 1969-93. **Cancer Causes Control** 1999; 10: 407-416.

Bulliard JL, Cox B e Elwood JM. Latitude gradients in melanoma incidence and mortality in the non-Maori population of New Zealand. **Cancer Causes Control** 1994; 5: 234-240.

Burton RC, Coates MS, Hersey P, Roberts G, Chetty MP, Chen S *et al.* An analysis of a melanoma epidemic. **Int J Cancer** 1993; 55: 765-770.

Campbell C, Quinn AG, Ro YS, Angus B e Rees JL. p53 mutations are common and early events that precede tumour invasion in squamous cell neoplasia of the skin. **J Invest Dermatol** 1993; 100: 746-748.

Carli P, Biggeri A, Nardini P, De Giorgi V e Giannotti B. Sun exposure and large numbers of common and atypical melanocytic naevi: an analytical study in a southern European population. **Br J Dermatol** 1998; 138: 422-425.

Carli P, Massi D, Santucci M, Biggeri A e Giannotti B. Cutaneous melanoma histologically associated with a nevus and melanoma de novo have a different profile of risk: results from a case-control study. **J Am Acad Dermatol** 1999; 40: 549-557.

Castanet J e Ortonne JP. Pigmentary changes in aged and photoaged skin. **Arch Dermatol.** 1997; 133: 1296-1299.

Castle CM, Skinner TC e Hampson SE. Young women and suntanning: an evaluation of a health education leaflet. **Psychol Health** 1999; 14: 517-527.

CETESB. **Relatório de qualidade do ar do Estado de São Paulo 2000** São Paulo; 2001.

Chen YT, Dubrow R, Holford TR, Zheng T, Barnhill RL, Fine J *et al.* Malignant melanoma risk factors by anatomic site: a case-control study and polychotomous logistic regression analysis. **Int J Cancer** 1996; 67: 636-643.

Chen YT, Dubrow R, Zheng T, Barnhill RL, Fine J e Berwick M. Sunlamp use and the risk of cutaneous malignant melanoma: a population-based case-control study in Connecticut, USA. **Int J Epidemiol** 1998; 27: 758-765.

Chen YT, Zheng T, Holford T, Berwick M e Dubrow R. Malignant melanoma incidence in Connecticut (United States): time trends and age-period-cohort modeling by anatomic site. **Cancer Causes Control** 1994; 5: 341-350.

Cicerone RJ, Stolarski RS e Walters S. Stratospheric ozone destruction by man-made chlorofluoromethanes. **Science** 1974; 185: 1165-1167.

Clarke VA, Williams T e Arthey S. Skin type and optimistic bias in relation to the sun protection and suntanning behaviors of young adults. **J Behav Med** 1997; 20: 207-222.

Cohn-Cedermark G, Mansson-Brahme E, Rutqvist LE, Larsson O, Singnomklao e Ringborg U. Metastatic patterns, clinical outcome, and malignant phenotype in malignant cutaneous melanoma. **Acta Oncol** 1999; 38: 549-557.

Coleman WP, Loria PR, Reed RJ e Krementz ET. Acral lentiginous melanoma. **Arch Dermatol** 1980; 116: 773-776.

Cox NH, Aitchison TC e MacKie RM. Extrafacial lentigo maligna melanoma: analysis of 71 cases comparison with lentigo maligna melanoma of the head and neck. **Br J Dermatol** 1998; 139: 439-443.

Cress RD, Holly EA e Ahn DK. Cutaneous melanoma in women. V. Characteristics of those who tan and those who burn when exposed to summer sun. **Epidemiol** 1995a; 6: 538-543.

Cress RD, Holly EA, Ahn DK, LeBoit PE e Sagebiel RW. Cutaneous melanoma in women: anatomic distribution in relation to sun exposure and phenotype. **Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev** 1995b; 4: 831-836.

Criado PR, Vasconcelos C, Sittart JAS, Valente NYS, Moura BPS, Barbosa GL *et al.* **Rev Ass Med Brasil** 1999; 45: 157-162.

Czarnecki D e Meehan CJ. Is the incidence of malignant melanoma decreasing in young Australians? **J Am Acad Dermatol** 2000; 42: 672-674.

Davies RJH. Ultraviolet radiation damage in DNA. **Sci Am** 1996; 275: 38-43.

Dennis LK, White E, McKnight B, Kristal A, Lee JAH e Odland P. Nevi and migration within the United States and Canada: a population-based cross-sectional study. **Cancer Causes Control** 1996; 7: 464-473.

Dick OW, Santos MLR, Santos FAR Frischenbruder JA. Epidemiologia do melanoma maligno: revisão de 163 casos. **Acta Oncol Bras** 1988; 8:83-86.

Diffey BL e McKinlay AF. The UVB content of 'UVA fluorescent lamps' and its erythral effectiveness in human skin. **Phys Med Biol** 1983; 28: 351-358.

Diffey BL, Kerwin M e Davis A . The anatomical distribution of sunlight. **Br J Dermatol** 1977; 97: 407-409.

Douglass HM, McGee e Williams S. Sun behaviour and perceptions of risk for melanoma among 21-year-old New Zealanders. **Aust N Z J Public Health** 1997; 21: 329-334.

Dubin N, Pasternack BS e Moseson M. Simultaneous assessment of risk factors for malignant melanoma and non-melanoma skin lesions, with emphasis on sun exposure and related variables. **Int J Epidemiol** 1990; 19: 811-819.

Dubin N, Moseson M e Pasternack BS Epidemiology of malignant melanoma: pigmentary traits, ultraviolet radiation, and the identification of high-risk populations. **Recent Results Cancer Res** 1986; 102: 56-75.

Elder D. Tumor progression, early diagnosis and prognosis of melanoma. **Acta Oncol** 1999; 38: 535-547.

Elder DE. Skin cancer. Melanoma and other specific nonmelanoma skin cancers. **Cancer** 1995; 75: 245-256.

Elwood JM, e Gallagher RP. Body site distribution of cutaneous malignant melanoma in relationship to patterns of sun-exposure. **Int J Cancer** 1998; 78: 276-280.

Elwood JM, Gallagher RP e Pearson JCG. Cutaneous melanoma in relation to intermittent and constant sun exposure – the Western Canada Melanoma Study. **Int J Cancer** 1985; 35: 427-433.

Elwood JM, Gallagher RP, Hill GB, Spinelli JJ, Pearson JCG e Threlfall W. Pigmentation and skin reaction to sun as risk factors for cutaneous melanoma: Western Canada Melanoma Study. **Br Med J** 1984; 288: 99-102.

Elwood JM, Lee JA, Walter SD, Mo T e Green AES. Relationship of melanoma and other skin cancer mortality to latitude and ultraviolet radiation in the United States and Canada. **Int J Epidemiol** 1974; 3: 325-332.

Elwood JM, Whitehead SM, Davison J, Stewart M e Galt M. Malignant melanoma in England: risks associated with naevi, freckles, social class, hair colour, and sunburn. **Int J Epidemiol** 1990; 19: 801-810.

Elwood JM, Williamson C e Stapleton PJ. Malignant melanoma in relation to moles, pigmentation, and exposure to fluorescent and other lighting sources. **Br J Cancer** 1986; 53: 65-74.

English D, Armstrong BK, Kricke A e Fleming C. Sunlight and cancer. **Cancer Causes Control** 1997; 8: 271-283.

English DR, Rouse IL, Xu Z, Watt JD, Holman CDJ, Heenan PJ et al. Cutaneous malignant melanoma and fluorescent lighting. **J Natl Cancer Inst** 1985; 74: 1191-1197.

Essner R, Kuo CT, Wang H, Wen DR, Turner RR, Nguyen T *et al.* Prognostic implications of p53 overexpression in cutaneous melanoma from sun-exposed and nonexposed sites. **Cancer** 1998; 82: 309-316.

Esteve J, Benhamou E e Raymond L. **Descriptive epidemiology. Statistical methods in cancer research. Volume IV.** Lyon; 1994.

Fairchild AL e Gemson DH. Safety information provided to customers of New York City suntanning salons. **Am J Prev Med** 1992; 8: 381-383.

Farman JC, Gardiner BG e Shanklin JD. Large losses of total ozone in Antarctica reveal seasonal ClO_x NO_x interaction. **Nature** 1985; 315: 207-210

Franceschi S, Levi F, Randimbison L e La Vecchia C. Site distribution of different types of skin cancer: new aetiological clues. **Int J Cancer** 1996; 67, 24-28.

Frederick JE e Snell HE. Ultraviolet radiation levels during the Antarctic Spring. **Science** 1988; 241: 438-440.

Freeman SE, Gange RW, Sutherland JC e Sutherland BM. Pyrimidine dimer formation in the human skin. **Photochem Photobiol** 1987; 46: 207-212.

Gallagher RP, Elwood JM e Threlfall WJ. Socioeconomic status, sunlight exposure and risk of malignant melanoma: the Western Canada Melanoma Study. **J Natl Cancer Inst** 1987; 79: 647-652.

Garland FC e Gorham ED. Rising trends in melanoma. An hypothesis concerning sunscreen effectiveness. **Ann Epidemiol** 1993, 3: 103-110.

Gaudette LA. e Gao RN. Changing trends in melanoma incidence and mortality. **Health Rep** 1998; 10: 29-41.

Gies HP, Roy CR, Toomey S, MacLennan R e Watson M. Solar UVR exposures of three groups of outdoor workers on the Sunshine Coast, Queensland. **Photochem Photobiol** 1995; 6: 1015-1021.

Giles GG, Armstrong BK, Burton RC, Staples MP e Thursfield VJ. Has mortality from melanoma stopped rising in Australia? Analysis of trends between 1931 and 1994. **Br Med J** 1996; 312: 1121-1125.

Gillgren P, Mansson-Brahme E, Frissel J, Johansson H, Larsson O e Ringborg U. Epidemiological characteristics of cutaneous malignant melanoma of the head and neck. **Acta Oncol** 1999; 38: 1069-1074.

Gontijo S. **80 anos de moda no Brasil**. Rio de Janeiro: Editora Nova Fronteira; 1987.

Goodman KJ, Bible ML, London S e Mack TM. Proportional melanoma incidence and occupation among white males in Los Angeles County (California, United States). **Cancer Causes Control** 1995; 6: 451-459.

Green A e Siskind V. Geographical distribution of cutaneous melanoma in Queensland. **Med J Aust** 1983; 1: 407-410.

Green A, MacLennan R, Youl P e Martin N. Site distribution of cutaneous melanoma in Queensland. **Int J Cancer** 1993; 53: 232-236.

Green A, Siskind V, Bain C e Alexander J. Sunburn and malignant melanoma. **Br J Cancer** 1985; 51: 393-397.

Greene MH. The genetics of hereditary melanoma and nevi – 1998 update. **Cancer** 1999; 66: 1644-1657.

Gribbin J. **O buraco no céu. Forum da ciência.** Portugal: Publicações Europa-América; 1988.

Grujil FR e Van der Leun JC. The wavelength dependence of ultraviolet carcinogenesis in humans and its relation to risk assessment of stratospheric ozone depletion. **Health Phys** 1995; 67: 317-329.

Hall HI, Miller DR, Rogers JD e Bewerse B. Update on the incidence and mortality from melanoma in the United States. **J Am Acad Dermatol** 1999; 40: 35-42.

Harris CC. P53 tumor suppressor gene: at the crossroads of molecular carcinogenesis, molecular epidemiology, and cancer risk assessment. **Environ Health Perspect** 1996; 104(Suppl3): 435-439.

Heath DF. Non-seasonal changes in total column ozone from satellite observations, 1970-1986. **Nature** 1988; 332: 219-227.

Helander SD, Peters MS e Pittelkow MR. Expression of p53 protein in benign and malignant epidermal pathologic conditions. **J Am Acad Dermatol** 1993; 29: 741-748.

Hemminki K e Vaittinen P. Familial cancer in a nationwide family cancer database: age distribution and prevalence. **Eur J Cancer** 1999; 7: 1109-1117.

Herlihy E, Gies PH, Roy CR e Jones M. Personal dosimetry of solar UV radiation for different outdoor activities. **Photochem Photobiol** 1994; 3: 288-294.

Hillhouse JJ, Stair AW e Adler CM. Predictors of sunbathing and sunscreen use in college undergraduates. **J Behav Med** 1996; 19: 543-561.

Hillhouse JJ, Adler CM, Drinnon J e Turrisi R. Application of Azjen's theory of planned behavior to predict sunbathing, tanning salon use, and sunscreen use intentions and behaviors. **J Behav Med** 1997; 20:365-378.

Hills AJ, Cicerone RJ, Calvert JG e Birks JW. Kinetics of the BrO+ClO reaction and implications for stratospheric ozone. **Nature** 1987; 328: 405-408.

Hoel DG, Ron E, Carter R e Mabuchi K. Influence of death certificate errors on cancer mortality trends. **J Natl Cancer Inst** 1993; 85: 1063-1068.

Holford TR, Zhang Z e McKay LA. Estimating age, period and cohort effects using the multistage model for cancer. **Stat Med** 1994; 13: 23-41.

Holford TR. Understanding the effects of age, period, and cohort on incidence and mortality rates. **Annu Rev Publ Health** 1991; 12: 425-457.

Holly EA, Aston DA, Cress RD, Ahn DK e Kristiansen J. Cutaneous melanoma in women. I. Exposure to sunlight, ability to tan, and other risk factors related to ultraviolet light. **Am J Epidemiol** 1995a; 141: 923-933.

Holly EA, Aston DA, Cress RD, Ahn DK e Kristiansen J. Cutaneous melanoma in women. II. Phenotypic characteristics and other host-related factors. **Am J Epidemiol** 1995b; 141: 934-942.

Holman CDJ, Armstrong BK e Heenan PJ. Relationship of cutaneous malignant melanoma to individual sunlight-exposure habits. **J Natl Cancer Inst** 1986; 76:403-414.

Hursthouse MW. Melanoma incidence and trends in the Nelson-Marlborough area of New Zealand. **N Z Med J** 1992; 105: 424-425.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Anuário estatístico do Brasil 1996** [CD-ROM]. IBGE; 1997.

Instituto Nacional de Meteorologia. **Climatologia. Mapas 1931/1990** <URL: <http://www.inmet.gov.br/climato/mapclima.htm>>

International Agency for Research on Cancer. **Solar and ultraviolet radiation. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 55.** Lyon; 1992

Jaque F, Tocho LF, Da Silva LF, Bertuccelli G, Crino E, Cussó F *et al.* Ground-based ultraviolet-radiation measurements during springtime in the Southern Hemisphere. **Europhys Lett** 1994; 28: 289-293.

Jemal A, Devesa SS, Fears TR e Hartge P. Cancer surveillance series: changing patterns of cutaneous malignant melanoma mortality rates among whites in the United States. **J Natl Cancer Inst** 2000; 92: 811-818.

Jemal A, Devesa SS, Hartge P e Tucker MA. Recent trends in cutaneous melanoma incidence among whites in the United States. **J Natl Cancer Inst** 2001; 93: 678-683.

Jimbow K, Quevedo WC, Fitzpatrick TB e Szabó G. Biology of Melanocytes. In: Fitzpatrick TB *et al.*, editors. **Dermatology in general medicine**. 4th ed. New York: MacGraw-Hill; 1993. P. 261-289.

Jiveskog S, Ragnarsson-Olding B, Platz A e Ringborg U. N-ras mutations are common in melanomas from sun-exposed skin of humans but rare in mucosal membranes or unexposed skin. **J Invest Dermatol** 1998; 111: 757-761.

Johnston H. Reduction of stratospheric ozone by nitrogen oxide catalysts from supersonic transport exhaust. **Science** 1974; 173: 517-522

Jonason AS, Kunala S, Price GJ, Restifo JR, Spinelli HM, Persing JA. *et al.* Frequent clones of p53-mutated keratinocytes in normal human skin. **Proc Natl Acad Sci** 1996; 93: 14025-14029.

Jones ME, Shugg D, Dwyer T, Young B e Bonett A. Interstate differences in incidence and mortality from melanoma. A re-examination of the latitudinal gradient. **Med J Aust** 1992; 157: 373-378.

Jones RR. Ozone depletion and its effects on human populations. **Br J Dermatol** 1992; 127(Supp 41): 2-6

Kamb A . Sun protection factor. **Nature** 1994; 372: 730-731.

Karlsson P, Boeryd B, Sander B, Westermarck P e Rosdahl I. Increasing incidence of cutaneous malignant melanoma in children and adolescents 12-19 years of age in Sweden 1973-92. **Acta Dermatol Venereol** 1998; 78: 276-280.

Katsambas A e Nicolaidou E. Cutaneous malignant melanoma and sun exposure – recent developments in epidemiology. **Arch Dermatol** 1996; 132: 444-450.

Keesling B e Friedman HS. Psychosocial factors in sunbathing and sunscreen use. **Health Psychol** 1987; 6: 477-493.

Kerr JB e McElroy CT. Evidence for large upward trends of ultraviolet-B radiation linked to ozone depletion. **Science** 1993; 262: 1032-1034.

Khlat M, Vail A, Parkin M e Green A. Mortality form melanoma in migrants to Australia: variation by age at arrival and duration of stay. **Am J Epidemiol** 1992; 135: 1103-1113.

Kirchhoff VWJH, Zamorano F e Casiccia C. UV-B enhancements at Punta Arenas, Chile. **J Photochem Photobiol B** 1997; 38: 174-77.

Kirkpatrick CS., Lee JAH e White E. Melanoma risk by age and socio-economic status. **Int J Cancer** 1990; 46: 1-4.

Kricker A, Armstrong BK e English D. Sun exposure and non-melanocytic skin cancer. **Cancer Causes Control** 1994; 5: 367-392.

Kunz BA e Armstrong JD. Differences in the mutational specificities of sunlight and UVB radiation suggest a role for transversion-inducing DNA damage in solar photocarcinogenesis. **Mutat Res** 1998; 422:77-83.

Kvam E e Tyrrell RM. Induction of oxidative DNA base damage in human skin cells by UV and near visible radiation. **Carcinogenesis** 1997; 18: 2379-2384.

Kvam E e Tyrrell RM. The role of melanin in the induction of oxidative DNA base damage by ultraviolet A irradiation of DNA or melanoma cells. **J Invest Dermatol** 1999; 113: 209-213.

Lancaster HO. Some geographical aspects of the mortality from melanoma in Europeans. **Med J Aust** 1956; 1: 1082-1087.

Leffell DJ e Brash DE. Sunlight and the skin cancer. **Int J Cancer** 1997; 72: 231-235.

Lehmann P. The ozone hole. **Med J Austr** 1995; 163: 576-578.

Ley RD, Applegate LA, Padilla RS e Stuart TD. Ultraviolet radiation-induced malignant melanoma in *Monodelphis domestica*. **Photochem Photobiol** 1989; 50: 1-5.

Ley RD. Ultraviolet radiation A-induced precursors of cutaneous melanoma in *Monodelphis domestica*. **Cancer Res** 1997; 57: 3682-3684.

Liu SC, McKeen AS e Madronich S. Effect of anthropogenic aerosols on biologically active ultraviolet radiation. **Geophys Res Lett** 1991; 18: 2265-2268.

Lloyd AS. Stratospheric ozone depletion. **Lancet** 1993; 342: 1156-1158.

MacKie R, Hunter JAA, Aitchison TC, Hole D, McLaren K, Rankin R *et al.* Cutaneous malignant melanoma, Scotland, 1979-1989. **Lancet** 1992; 339: 971-975.

MacKie RM e Hole DJ. Incidence and thickness of primary tumours and survival of patients with cutaneous malignant melanoma in relation to socioeconomic status. **Br Med J** 1996; 312: 1125-1128.

Mackie RM, Hole D, Hunter JA, Rankin R, Evans A, McLaren K *et al.* Cutaneous malignant melanoma in Scotland: incidence, survival, and mortality, 1979-94. The Scottish Melanoma Group. **Br Med J** 1997; 315: 1106-1107.

MacLennan R, Green AC, McLeod GR e Martin NR. Increasing incidence of cutaneous melanoma in Queensland, Australia. **J Natl Cancer Inst** 1992; 84: 1427-1432.

MacNeill IB, Elwood JM, Miller D e Mao Y. Trend in mortality from melanoma in Canada and prediction of future rates. **Stat Med** 1995; 14: 821-839.

Madronich S e Grujil FR. Stratospheric ozone depletion between 1979 and 1992: implications for biologically active ultraviolet-B radiation and non-melanoma skin cancer incidence. **Photochem Photobiol** 1994; 59: 541-546.

Magnus K. Habits of sun exposure and risk of malignant melanoma: an analysis of incidence rates in Norway 1955-1977 by cohort, Sex, age and primary tumor site. **Cancer** 1981; 48: 2329-2335.

Manney GL., Froldevaux L, Waters JW, Zurek RW, Read WG, Elson LS *et al.* Chemical depletion of ozone in the Arctic lower stratosphere during winter 1992-93. **Nature**. 1994; 370: 429-434.

Mattelart A . **Manual de analisis demografico**. Chile: DESAL; 1964.

McCarthy EM, Ethridge KP e Wagner RF. Beach holiday sunburn: the sunscreen paradox and gender differences. **Cutis** 1999; 64: 37-42.

McGinley J, Martin CJ e MacKie RM. Sunbeds in current use in Scotland: a survey of their output and patterns of use. **Br J Dermatol** 1998; 139: 428-438.

McGregor JM, Yu C C-W, Dublin EA, Levison DA e MacDonald DM. Aberrant expression of p53 tumour-supressor protein in non-melanoma skin cancer. **Br J Dermatol** 1992; 127: 463-469.

McKenzie RL e Elwood JM. Intensity of solar ultraviolet radiation and its implications for skin cancer. **N Z Med J** 1990; 103: 152-154.

Melia J e Bulman A. Sunburn and tanning in a British population. **J Pub Health Med** 1995; 17: 223-229.

Mendonça GAS. Risco crescente de melanoma de pele no Brasil. **Rev Saúde Pública** 1992; 26: 290-294.

Migliavacca A, Guimarães JR e Hofmann E. Melanoma: experiência do Hospital das Clínicas de Porto Alegre – RS, de 1973 a 1990. **Rev Bras Cancerol** 1993; 39: 27-33.

Miller AS, Hamilton SL, Wester UG e Cyr WH. An analysis of UVA emissions from sunlamps and potential importance for melanoma. **Photochem Photobiol** 1998; 68: 63-70.

Milligan A, BG Gabrielli, Clark JM, Hayward NK e Ellem KAO. Involvement of p16^{CDKN2A} in cell cycle delays after low dose UV irradiation. **Mutat Res** 1998; 422: 43-53.

Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil 2001**. Rio de Janeiro; 2001

Mirra AP, Zacharias D, Veneziano DB e Junqueira AC. Dados epidemiológicos do melanoma cutâneo no Estado de São Paulo. **Oncologia Atual** 1999; 9: 81-89.

Mirra AP. **Incidência no Município de São Paulo – 1983, 1988 e 1993 – e Tendência no Período de 1969 a 1993**. MINISTÉRIO DA SAÚDE, São Paulo; 1999.

Moan J e Dahlback A. The relationship between skin cancers, solar radiation and ozone depletion. **Br J Cancer** 1992; 65: 916-921.

Molina MJ e Rowland FS. Stratospheric sink for chlofluoromethanes: chlorine atom-catalysed destruction of ozone. **Nature** 1974; 249: 810-812

Moseley H e Mackie RM. Ultraviolet B radiation was increased at ground level in Scotland during a period of ozone depletion. **Br J Dermatol** 1997; 137: 101-102.

Nasser N. Incidência de câncer de pele em Blumenau/SC – 1980-1990. **An Bras Dermatol** 1993; 68: 77-78.

Nelemans PJ, Groenendal H, Kiemeney LALM, Rampen FHJ, Ruiters DJ e Verbeek ALM. Effect of intermittent exposure to sunlight on melanoma risk among indoor workers and sun-sensitive individuals. **Environ Health Perspect** 1993; 101: 252-255.

Oram Y, Orengo I, Baer SC e Ocal T. p53 protein expression in squamous cell carcinomas from sun-exposed and non-sun-exposed sites. **J Am Acad Dermatol** 1994; 31: 417-422.

Organização Mundial da Saúde. **CID-O: Classificação internacional de doenças para oncologia**. 2a. ed. São Paulo: Edusp; 1996.

Osterlind A, Hou-Jensen K e Jensen M. Incidence of cutaneous malignant melanoma in Denmark 1978-1982. Anatomic site distribution, histologic types, and comparison with non-melanoma skin cancer. **Br J Cancer** 1988a;. 58: 385-391.

Osterlind A, Tucker MA, Stone BJ e Jensen M. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. II: importance of UV-light exposure. **Int J Cancer** 1988b;. 42: 319-324.

Pathak MA e Fitzpatrick TB. Preventive treatment of sunburn, dermatoheliosis, and skin cancer with sun-protective agents. In: Fitzpatrick TB *et al.*, editors. **Dermatology in general medicine**. 4th ed. New York: MacGraw-Hill; 1993. P. 1689-1717.

Pavey S, Conroy S, Russel T e Gabrielli BG. Ultraviolet radiation induces p16^{CDKN2A} expression in human skin. **Cancer Res** 1999; 59: 4185-4189.

Peres MP. Incidência e prevalência de melanoma no Estado do Rio Grande do Sul. **An Bras Dermatol** 1998; 73 (supl 1): 6.

Pion IA, Rigel DS, Garfinkel L, Silverman MK e Kopf AW. Occupation and the risk of malignant melanoma. **Cancer** 1995; 75: 637-644.

Pyle J. Reactions on ice crystals. **Nature** 1988; 334: 297.

Randle HW. Suntanning: differences in perceptions throughout History. **Mayo Clin Proc** 1997; 72: 461-466.

Rhainds M, De Guire L e Claveau J. A population-based survey on the use of artificial tanning devices in the Province of Québec, Canada. **J Am Acad Dermatol** 1999; 40: 572-576.

Ro YS, Cooper PN, Lee JA, Quinn AG, Harrison D, Lane D *et al.* p53 protein expression in benign and malignant skin tumours. **Br J Dermatol** 1993; 128: 237-241.

Robertson C e Boyle P. Age-period-cohort models of chronic disease rates. II: graphical approaches. **Stat Med** 1998; 17: 1325-1340.

Robinson JK, Rigel DS e Amonette RA . Trends in sun exposure knowledge, attitudes, and behaviors: 1986 to 1996. **J Am Acad Dermatol** 1997; 37: 179-186.

Ródenas JM, Delgado-Rodríguez M, Farinas-Alvarez C, Herranz MT e Serrano S. Melanocytic nevi and risk of cutaneous malignant melanoma in Southern Spain. **Am J Epidemiol** 1997; 145: 1020-1029.

Ródenas JM, Delgado-Rodríguez M, Herranz MT, Tercedor J e Serrano S. Sun exposure, pigmentary traits, and risk of cutaneous malignant melanoma: a case-control study in a Mediterranean population. **Cancer Causes Control** 1996; 7: 275-283.

Rünger TM, Epe B e Möller K. Processing of directly and indirectly ultraviolet-induced DNA damage in human cells. **Recent Results Cancer Res** 1995; 139: 31-41.

Schoeberl MR. Dynamics weaken the polar hole. **Nature** 1988; 336: 420-421.

Setlow RB, Grist E, Thompson K e Woodhead AD. Wavelengths effective in induction of malignant melanoma. **Proc Natl Acad Sci USA** 1993; 90: 6666-6670.

Slominski A, Ross J e Mihm MC. Cutaneous melanoma: pathology, relevant prognostic indicators and progression. **Br Med Bull** 1995; 51: 548-569.

Sterenborg HJCM e Van der Leun JC. Tumorigenesis by a long wavelength UVA source. **Photochem Photobiol** 1990; 51: 325-330.

Stolarski R, Bojkov R, Bishop L, Zerefos C, Staehelin J e Zawodny J. Measured trends in stratospheric ozone. **Science** 1992; 256: 342-349.

Streetly A e Markowe H. Changing trends in the epidemiology of malignant melanoma: gender differences and their implications for public health. **Int J Epidemiol** 1995; 24: 897-907.

Swerdlow AJ, English JSC, MacKie RM, O'Doherty CJ, Hunter JAA, Clark J et al. Fluorescent lights, ultraviolet lamps, and risk of cutaneous melanoma. **Br Med J** 1988; 297: 647-650.

Tarone RE e Chu KC. Implications of birth cohort patterns in interpreting trends in breast cancer rates. **J Natl Cancer Inst** 1992; 84: 1402-1410.

Thorn M, Adami HO, Ringborg U, Bergstrom R e Krusemo UB. Long-term survival in malignant melanoma with special reference to age and sex as prognostic factors. **J Natl Cancer Inst** 1987; 79: 969-974.

Thorn M, Poten F, Bergstrom R, Sparen P e Adami HO. Trends in tumour characteristics and survival of malignant melanoma 1960-1984: a population-based study in Sweden. **Br J Cancer** 1994; 70: 743-748.

Thorn M, Sparen P, Bergstrom R e Adami HO. Trends in mortality rates from malignant melanoma in Sweden 1953-1987 and forecasts up to 2007. **Br J Cancer** 1992; 66: 563-567.

Thrush B. Causes of ozone depletion. **Nature** 1988; 332: 784-785.

Vagerö D, Ringbäck G e Kiviranta H. Melanoma and other tumours of the skin among office, other indoor and outdoor workers in Sweden 1961-1979. **Br J Cancer** 1986; 53: 507-512.

Van der Spek-Keijser LMT, Van der Rhee HJ, Tóth G, Van Westering R, Bruijn J A e Coebergh JWW. Site, histological type, and thickness of primary cutaneous malignant melanoma in western Netherlands since 1980. **Br J Dermatol** 1997; 136: 565-571.

Waibel AE, Peter T, Carslaw KS, Oelhaf H, Wetzol G, Crutzen PJ *et al.* Artic ozone loss due to denitrification. **Science** 1999; 283: 2064-2069.

Walter SD, King WD e Marrett LD. Association of cutaneous malignant melanoma with intermittent exposure to ultraviolet radiation: results of a case-control study in Ontario, Canada. **Int J Epidemiol** 1999; 28: 418-427.

Walter SD, Marret LD, From L, Hertzman C, Shannon HS e Roy P. The association of cutaneous malignant melanoma with the use of sunbeds and sunlamps. **Am J Epidemiol** 1990; 131: 232-243.

Warner GW e Wei RR. *In vitro* photooxidation of nucleic acids by ultraviolet A radiation. **Photochem Photobiol** 1997; 65: 560-563.

Westerdahl J, Olsson H, Masback A, Ingvar C, Jonsson N, Brandt L et al. Use of sunbeds or sunlamps and malignant melanoma in Southern Sweden. **Am J Epidemiol** 1994; 140: 691-699.

Westerdahl J, Olsson H e Ingvar C. At what age do sunburn episodes play a crucial role for the development of malignant melanoma **Eur J Cancer** 1994; 30A: 1647-1654.

White E, Kirkpatrick CS e Lee JAH. Case-control study of malignant melanoma in Washington State. I. Constitutional factors and sun exposure. **Am J Epidemiol** 1994; 139: 857-868.

Whiteman DC, Parsons PG e Green AC. P53 expression and risk factors for cutaneous melanoma: a case-control study. **Int J Cancer** 1998; 77: 843-848.

Wichstrom L. Predictors of Norwegian adolescents' sunbathing and use of sunscreen. **Health Psychol** 1994; 5: 412-420.

World Health Organization. **Ultraviolet radiation. Environmental health criteria 160.** Geneva; 1994.

World Meteorological Organization. **WMO Antarctic ozone bulletin 4/2000. Issued on 21 September 2000** <URL: <http://www.wmo.ch/web/arep/00/ozbull6.html>>[2000a September 21].

World Meteorological Organization. **WMO Antarctic ozone bulletin 6/2000. Issued on 19 October 2000** <URL: <http://www.wmo.ch/web/arep/00/ozbull6.html>>[2000b October 19].

Young A, Potten CS, Nikaido O, Parsons PG, Boenders J, Ramsden M *et al.* Human melanocytes and keratinocytes exposed to UVB or UVA *in vivo* show comparable levels of thymine dimers. **J Invest Dermatol** 1999; 111: 936-940.

Young AR. Chromophores in human skin. **Phys Med Biol** 1997; 42: 789-802.

Zerp SF, Van Elsas A, Peltenburg LTC e Schrier PI. P53 mutations in human cutaneous melanoma correlate with sun exposure but are not always involved in melanogenesis. **Br J Cancer** 1999; 79: 921-926.